











NEW PYRAZOLE DERIVATIVES, THEIR PREPARATION AND PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS CONTAINING THEM

(30)

Patent number: JP6073014
Publication date: 1994-03-15
Inventor: FURANSHISU BARUTO; PIEERU KASURA;
KURISUTEIAN KONGI; SERUJIYU MARUCHINE;
MIYURIEERU RINARUDEI
Applicant: SANOFI ELF
Classification:
- international: C07D231/12; A61K31/415; C07D231/14; C07D231/40;
C07D401/12; C07D403/12; C07D405/12; C07D453/02
- european:
Application number: JP19930176049 19930623
Priority number(s): FR19920007645 19920623

Also published as:

 EP0576357 (A1)
 FR2692575 (A1)
 FI932891 (A)
 BR9302435 (A)
 EP0576357 (B1)
 SK283399B (B6)
 RU2119917 (C1)
 HU218797 (B)
 FI113169B (B)
 CZ289487 (B6)

less <<

Report a data error here

Abstract not available for JP6073014

Abstract of corresponding document: **EP0576357**

The subject of the invention is pyrazole derivatives of formula I: in which - g₂, g₃, g₄, g₅, g₆ and w₂, w₃, w₄, w₅ and w₆ are identical or different and independently represent hydrogen, a chlorine or bromine atom, a (C1-C3)alkyl, a (C1-C3)alkoxy, a trifluoromethyl or a nitro group and g₄ optionally represents a phenyl group; - R₄ represents hydrogen or a (C1-C3)alkyl; - X represents either a direct bond or a group - (CH₂)_x-N(R₃)- in which R₃ represents hydrogen or a (C1-C3)alkyl and x represents zero or one; - R represents a group -NR₁R₂, in which R₁ and R₂ independently represent a (C1-C6)alkyl group; an optionally substituted, nonaromatic (C3-C15)carbocyclic radical; an amino(C1-C4)alkyl group in which the amino is optionally disubstituted by a (C1-C3)alkyl; a cycloalkyl(C1-C3)alkyl in which the cycloalkyl is (C3-C12); a phenyl which is unsubstituted or substituted one or more times by a halogen, by a (C1-C5)alkyl or by a (C1-C5)alkoxy; a phenyl(C1-C3)alkyl; a diphenyl(C1-C3)alkyl; a naphthyl; an anthryl; a saturated, 5- to 8-membered heterocyclic radical which is unsubstituted or substituted by a (C1-C3)alkyl, hydroxyl or benzyl; a 1-adamantylmethyl; an aromatic heterocycle which is unsubstituted or substituted one or more times by a halogen, a (C1-C5)alkyl or a (C1-C5)alkoxy; a (C1-C3)alkyl which is substituted by an aromatic heterocycle which is unsubstituted or substituted one or more times by a halogen, a (C1-C5)alkyl or a (C1-C5)alkoxy; or else R₁ is hydrogen and R₂ is as defined above; or yet again R₁ and R₂ constitute, with the nitrogen atom to which they are bonded, a saturated, 5- to 8-membered heterocyclic radical, the said heterocyclic radical being other than morpholinyl when w₂, w₃, w₄, w₅, w₆, g₂, g₃, g₄, g₅ and g₆ are all hydrogen; a group R₂ as defined above when X represents -(CH₂)_x-N(R₃)-; a group R₅ when X represents a direct bond, R₅ being represented by a (C1-C3)alkyl; a (C3-C12)cycloalkyl which is unsubstituted or substituted by a (C1-C5)alkyl; a phenyl(C1-C3)alkyl which is unsubstituted or substituted by a halogen or by a (C1-C5)alkyl; a cycloalkyl(C1-C3)alkyl in which the cycloalkyl is C3-C12 and is unsubstituted or substituted by a (C1-C5)alkyl; or a 2-norbornylmethyl; or one of their optional salts.

Application: therapeutic treatment of pathological conditions where cannabis is involved.

Data supplied from the esp@cenet database - Worldwide

(19)日本国特許庁(JP)

(12) 公 開 特 許 公 報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平6-73014

(43)公開日 平成6年(1994)3月15日

(51)Int.Cl. ⁵	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
C 0 7 D 231/12				
A 6 1 K 31/415	AAB			
	AAF			
	AAH			
	AAM			

審査請求 未請求 請求項の数18(全 58 頁) 最終頁に続く

(21)出願番号	特願平5-176049	(71)出願人	592028330 エルフ・サノフィ ELF-SANOFI フランス国、75008 パリ、リュ・マルブ フ 32-34
(22)出願日	平成5年(1993)6月23日	(72)発明者	フランシス・バルト フランス国、34080 モンベリエ、アブニ ュ・ファーブル・ドゥ・サン・カストー ル、レジデンス・サン・ジェムス — ア バルトマン・ペー17
(31)優先権主張番号	9 2 0 7 6 4 5	(74)代理人	弁理士 鈴江 武彦
(32)優先日	1992年6月23日		
(33)優先権主張国	フランス(FR)		

最終頁に続く

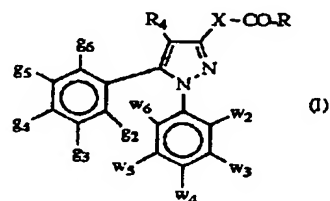
(54)【発明の名称】 新規なピラゾール誘導体、それらを調製する方法、及びこれらを含有する薬学的組成物

(57)【要約】 (修正有)

ル、nは0又は1である]

【目的】カンナビノイドレセプター親和性の新規なピラゾール誘導体を提供する。

【構成】一般式(1)の化合物、又は適切である場合にはそれらの塩の1つ、及びこれらを調製するための方法、並びに該化合物を活性成分として含有する薬学的組成物。



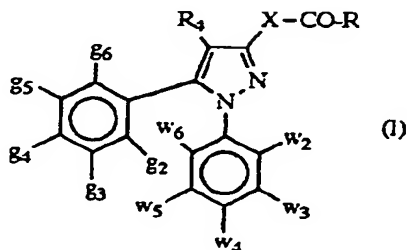
〔式中、 g_2 乃至 g_6 及び w_2 乃至 w_6 はH、Cl、Br、 C_{1-3} -アルキル、 C_{1-3} -アルコキシ、 CF_3 、 NO_2 ； R_4 はH、 C_{1-3} -アルキル；Xは直結又は基- $(CH_2)_n$ -N(R_3)-；Rは基N、

R_1 、 R_2 であり、 g_4 はフェニル基であってもよく、 R_1 、 R_2 は C_{1-6} -アルキル、非芳香族 C_{3-15} -炭素環基等、 R_3 はH、 C_{1-3} -アルキ

【特許請求の範囲】

【請求項1】 下式の化合物、又は適切である場合にはそれらの塩の1つ。

【化1】



但し、

—G2、G3、G4、G5及びG6並びにW2、W3、W4、W5及びW6は、同じでも、異なってもよく、独立に水素、塩素原子或いは臭素原子、(C1—C3)—アルキル、(C1—C3)—アルコキシ、トリフルオロメチル、又はニトロ基であり、G4は任意にフェニル基である。

—R4は水素又は(C1—C3)—アルキルである。

—Xは、直接の結合であるか、又は基—(CH2)xN(R3)—(R3は、水素又は(C1—C3)—アルキルであり、xはゼロ又は1である。)である。及び、

—Rは、

—基—NR1R2 [R1及びR2は独立に、(C1—C6)—アルキル；任意に置換された非芳香族(C3—C15)炭素環基；アミノ(C1—C4)アルキル基(アミノは任意に(C1—C3)—アルキルによって二置換されている。)；シクロアルキル—(C1—C3)アルキル(シクロアルキルはC3—C12である。)；無置換フェニル、又はハロゲン、(C1—C5)—アルキル、或いは(C1—C5)アルコキシによって一置換若しくは多置換されたフェニル；フェニル(C1—C3)—アルキル；ジフェニル—(C1—C3)—アルキル；ナフチル；アントラセニル；5から8員環の飽和ヘテロ環基(該ヘテロ環基は無置換であるか又は(C1—C3)—アルキル、ヒドロキシル、或いはベンジル基により置換されている。)；1-アダマンチルメチル；無置換芳香族ヘテロ環、或いはハロゲン、(C1—C5)アルキル、(C1—C5)—アルコキシで一置換又は多置換されたヘテロ環；無置換の芳香族ヘテロ環で置換された(C1—C3)—アルキル、又はハロゲン、(C1—C5)—アルキル、(C1—C5)—アルコキシによって一置換或いは多置換された芳香族ヘテロ環で置換された(C1—C3)—アルキルである。]

である。；さもなければ、R1が水素であり、R2が上で定義したとおりである。さもなければ、R1及びR2は、これらを結合した窒素原子と共に5から8員環の飽和ヘテロ環基を形成する。前記ヘテロ環基は、W2、W3、W4、W5及びW6並びにG2、G3、G4、G5及びG6が全て水

20

30

40

50

2

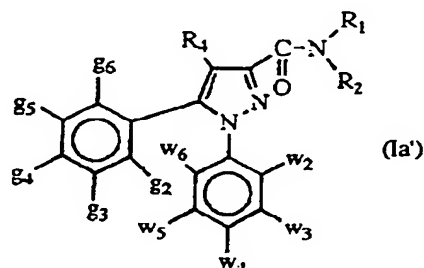
素である場合は、モルホリン以外のものである。

—Xが—(CH2)xN(R3)—であるとき、先に定義したような基R2である。又は

—Xが直接の結合であるとき、基R5である。但しR5は、(C1—C3)—アルキル；無置換であるか又は(C1—C5)—アルキルで置換されている(C3—C12)—シクロアルキル；無置換であるか、又はハロゲン、(C1—C5)—アルキルによって置換されたフェニル—(C1—C3)—アルキル；シクロアルキル—(C1—C3)—アルキルであってシクロアルキルがC3—C12であり、無置換であるか又は(C1—C5)—アルキルによって置換されているもの；又は2-ノルボルニルメチルである。

【請求項2】 下式の請求項1に記載の化合物、又はその塩の1つ。

【化2】

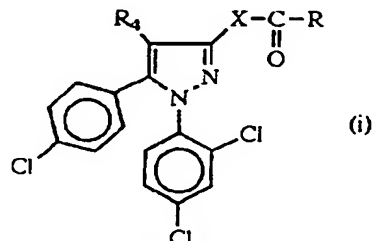


但し、W2、W3、W4、W5及びW6；G2、G3、G4、G5及びG6並びにR4は請求項1において

(I)に対して定義されたとおりである。R1は水素又は(C1—C6)—アルキルであり、R2は非芳香族性の(C3—C15)炭素環基又は1-ピロリジニル、1-ピペリジニル、1-ヘキサヒドロアゼピニル、4-モルホリニル及び4-チオモルホリニルから選択される5-から8-員環飽和ヘテロ環基である。

【請求項3】 下式の請求項1に記載の化合物、又はその塩の1つ。

【化3】



但し、R4、X、及びRは請求項1において(I)に対して定義したとおりである。

【請求項4】 請求項3に記載の式(i)の化合物又はその塩の1つであって、R4が水素又はメチル基であるもの。

【請求項5】 請求項3に記載の式(i)の化合物又はその塩の1つであって、R4が水素又はメチルであり、Xが直接の結合であるもの。

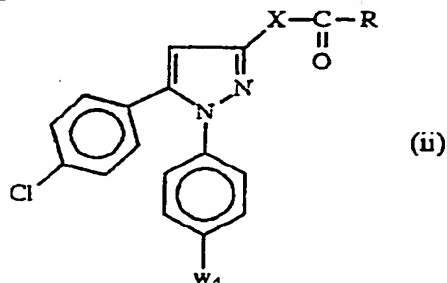
3

【請求項6】 請求項3に記載の式(i)の化合物又はその塩の1つであって、R₄が水素又はメチルであり、Xが直接の結合であり、Rが基-NR₁R₂(但し、R₁は水素又はメチル基であり、R₂は、非芳香族性の(C₃-C₁₅)炭素環基又は1-ピロリジニル、1-ペリジニル、1-ヘキサヒドロアゼピニル、4-モルホリニル及び4-チオモルホリニルから選択される5-から8-員環の飽和ヘテロ環基である。)であるもの。

【請求項7】 請求項3に記載の式(i)の化合物、又はその塩の1つであって、R₄が、水素又はメチルであり、Xが、-(CH₂)_x-N(R₃)であり、Rが-NR₁R₂であり、xがゼロ又は1であり、R₁が水素であり、R₃が水素又はメチル基であり、R₂が、フェニル(これは無置換であるか、又は一又は二のハロゲン原子、(C₁-C₅)-アルキル基或いは(C₁-C₅)-アルコキシ基で置換されている。)又は非芳香族C₃-C₁₅炭素環基であるもの。

【請求項8】 下式の請求項1に記載の化合物、又はその塩の1つ。

【化4】



但し、X及びRは請求項1において定義したとおりであり、w₄はメチル基、又はメトキシ基である。

【請求項9】 請求項8に記載の式(ii)の化合物、又はその塩の1つであって、w₄がメチル或いはメトキシ基であり、Xが直接の結合であり、Rが基-NR₁R₂(但し、R₁は水素或いはメチル基、R₂は非芳香族性C₃-C₁₅炭素環基である。)であるもの。

【請求項10】 請求項8に記載の化合物、又はその塩の1つであって、w₄がメチル或いはメトキシであり、Xが基-(CH₂)_x-N(R₃)-(但し、xはゼロ又は1であり、R₃は水素又はメチル基である。)、及びRが、基-NR₁R₂(但し、R₁は水素であり、R₂は、無置換フェニル又は、1或いは2のハロゲン原子、(C₁-C₅)-アルキル基或いは(C₁-C₅)-アルコキシ基で置換されたフェニルである。)、又は非芳香族性C₃-C₁₅炭素環基であるもの。

【請求項11】 式(I)の請求項1に記載の化合物、又はその塩の1つであって、w₂、w₃、w₄、w₅及びw₆；g₂、g₃、g₄、g₅及びg₆；R₄並びにXは請求項1において定義したとおりであり、Rが、基-NR₁R₂(但し、R₁は水素又は(C₁-C₆)-

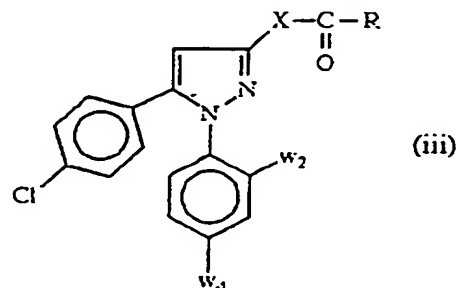
20

4

アルキル基であり、R₂は、2-或いは3-インドリル-(C₁-C₃)-アルキル基又は2-或いは3-インドリル基である。)であるもの。

【請求項12】 下式の請求項1に記載の化合物、又はその塩の1つ。

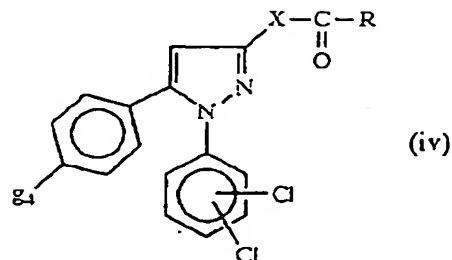
【化5】



但し、Xは請求項1において定義したとおりである。Rは基-NR₁R₂(但し、R₁は水素又は(C₁-C₆)-アルキルであり、R₂は、2-或いは3-インドリル-(C₁-C₃)-アルキル基又は2-或いは3-インドリル基である。)であり、w₂が水素及びw₄がメチル若しくはメトキシ基であるか、又はw₂及びw₄が塩素原子である。

【請求項13】 下式の請求項1に記載の化合物、又はその塩の1つ。

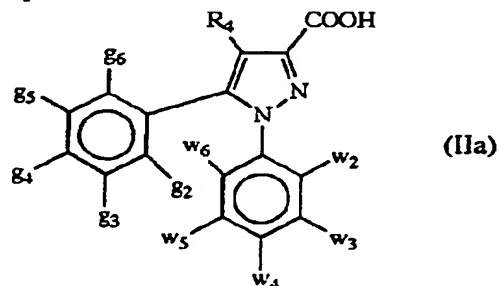
【化6】



但し、X及びRは請求項1において定義したとおりであり、g₄は臭素原子又はメチル或いはトリフルオロメチル基である。

【請求項14】 請求項1に記載の式(I)の化合物を製造するための方法であって、下式のピラゾール-3-カルボン酸誘導体、又はその活性化された形の1つ、即ちそのエステル又は酸塩化物を、

【化7】



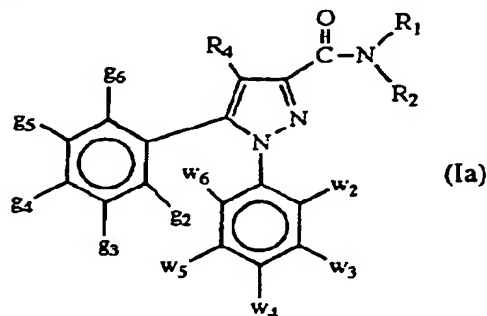
50

5

但し、 w_2 、 w_3 、 w_4 、 w_5 及び w_6 : g_2 、 g_3 、 g_4 、 g_5 及び g_6 並びに R_4 は請求項 1 において (I) に対して定義したとおりである。

一式 HNR_1R_2 (但し、 R_1 及び R_2 は請求項 1 において (I) に対して定義したとおりである。) のアミンと処理し、下式のアミドを得るか、

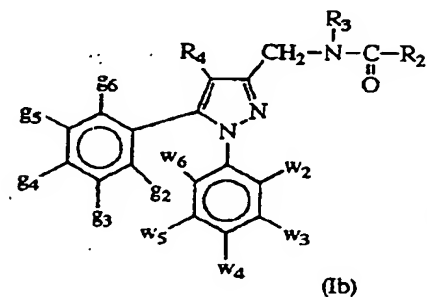
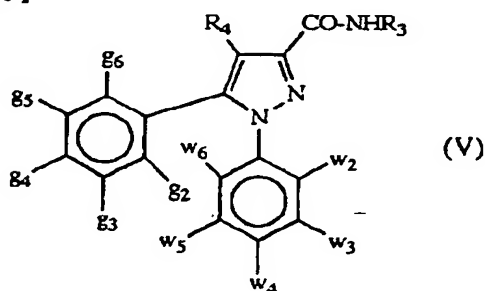
【化 8】



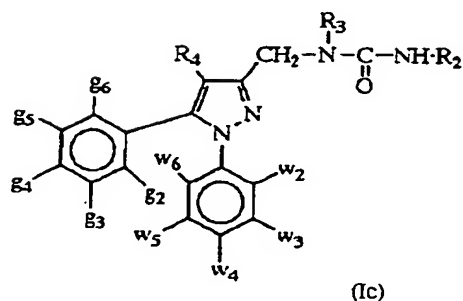
但し、 w_2 、 w_3 、 w_4 、 w_5 及び w_6 : g_2 、 g_3 、 g_4 、 g_5 及び g_6 並びに R_4 、 R_1 及び R_2 は (I) に対して定義したとおりである。

—又は、任意に、 R_3NH_2 (但し、 R_3 は請求項 1 において (I) に対して定義したとおりである。) と処理し、下式の中間体アミド (V) を得、

【化 9】



又は



但し、 w_2 、 w_3 、 w_4 、 w_5 及び w_6 : g_2 、 g_3 、 g_4 、 g_5 及び g_6 並びに R_2 、 R_3 及び R_4 は、

(I) に対して先に定義したとおりである。

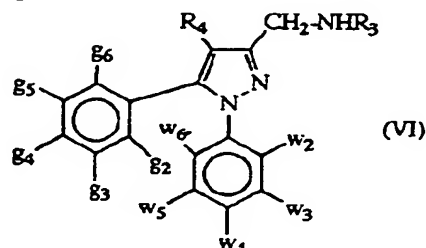
—或いは、塩基性媒体中で、ジフェニルホスホリルアジド誘導体と処理し、次いでアルコール性媒体中での酸処理によって下式の中間体アミンを得、

【化 12】

6

但し、 w_2 、 w_3 、 w_4 、 w_5 及び w_6 : g_2 、 g_3 、 g_4 、 g_5 及び g_6 並びに R_4 及び R_3 は先に定義したとおりである。これと金属水素化物との反応によって下式の中間体アミンを得、

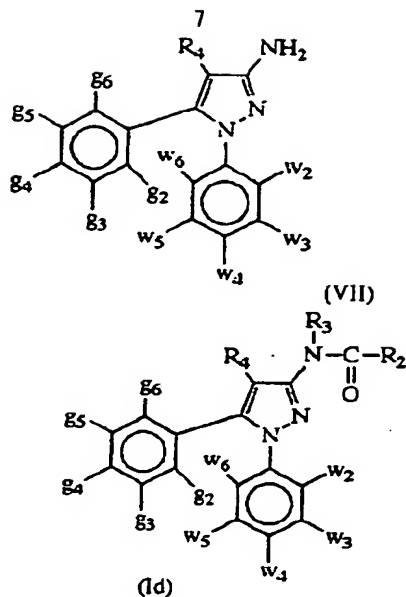
【化 10】



但し、 w_2 、 w_3 、 w_4 、 w_5 及び w_6 : g_2 、 g_3 、 g_4 、 g_5 及び g_6 並びに R_4 及び R_3 は先に定義したとおりである。このものを、式 R_2COCl の酸塩化物、又は式 $R_2-N=C=O$ のイソシアナート (但し、 R_2 は (I) に対して定義したとおりである。) との反応によって下式のアミド又は尿素にそれぞれ変換すること、

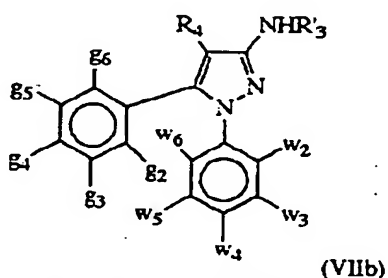
【化 11】

20

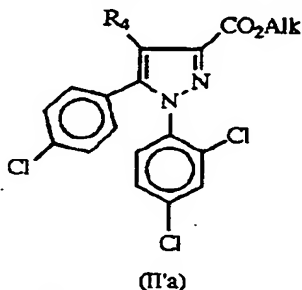


但し、 w_2 、 w_3 、 w_4 、 w_5 及び w_6 ： g_2 、 g_3 、 g_4 、 g_5 及び g_6 ；並びに R_4 は (I) で定義した通りであり、 R_3 は水素である。また、 R_3 が水素以外である同様の化合物は、下式の二級アミンに変換され、次いでこれが酸塩化物 $R_2 \text{ COCl}$ 又はイソシアネート $R_2 - \text{N}=\text{C}=\text{O}$ と反応され、 R_3 が水素以外である上記で定義された式 (Id) 及び (Ie) のアミド及び尿素を与える上記一級アミン (VII) によって調製されること、

【化 14】



但し、 w_2 、 w_3 、 w_4 、 w_5 及び w_6 ： g_2 、 g_3 、



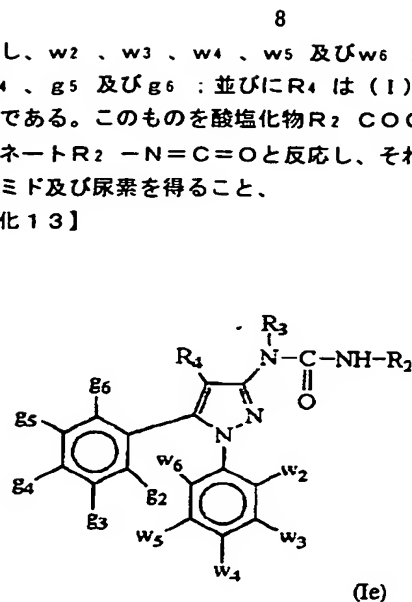
但し、 R_4 は請求項 1 で定義したとおりであり、 Alk は ($\text{C}_1 - \text{C}_5$) - アルキルである。

【請求項 16】 薬学的組成物であって、請求項 1 から 50

但し、 w_2 、 w_3 、 w_4 、 w_5 及び w_6 ： g_2 、 g_3 、 g_4 、 g_5 及び g_6 ；並びに R_4 は (I) で定義した通りである。このものを酸塩化物 $R_2 \text{ COCl}$ 又はイソシアネート $R_2 - \text{N}=\text{C}=\text{O}$ と反応し、それぞれ、下式のアミド及び尿素を得ること、

【化 13】

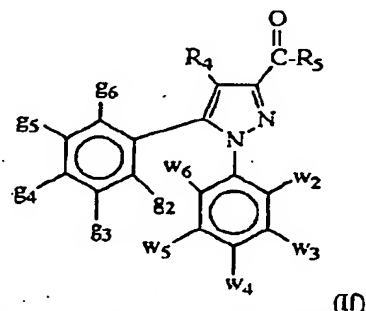
及び



g_4 、 g_5 及び g_6 ；並びに R_4 は、式 (I) で定義した通りであり、 R'_3 は ($\text{C}_1 - \text{C}_2$) - アルキルである。

一或いは、有機マンガニ試薬 $R_5 \text{ MnX}_1$ (R_5 は請求項 1 の (I) で定義したとおりであり、 X_1 はハロゲンである。) と処理し、下式のケトン誘導体を得ること、

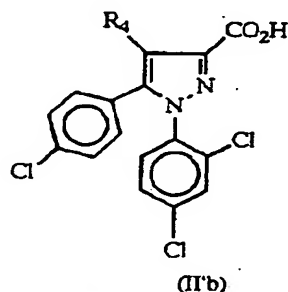
【化 15】



次いで、適切であれば、得られた化合物をそれらの塩の 1 つに変換すること、とを具備した製造方法。

【請求項 15】 下式の化合物。

【化 16】



又は

13 の 1 つに記載の式 (I) の化合物が活性成分として存在する組成物。

【請求項 17】 投与量単位の形態での請求項 16 に記

9

載の薬学的組成物であって、活性成分が、少なくとも1つの薬学的賦形剤と混合される組成物。

【請求項18】 2. 5から1000mgの活性成分を含有する請求項17に記載の組成物。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明は、新規なピラゾール誘導体、それらを調製する方法、及びそれらを含有する薬学的組成物に関する。

【0002】

【従来の技術】新規なピラゾール誘導体は、文献に開示されている。特に、EP-A-268554及びDE-A-3910248には、除草性を有するピラゾールがクレームされており、EP-A-430186及びJP-A-03031840には、写真に有効な化合物がクレームされており、また、EP-A-418845には、抗炎症活性、鎮痛活性、抗血栓活性を有するピラゾールがクレームされている。

【0003】本発明の主題となるピラゾールは、カンナビノイドレセプターに良好な親和性を有し、従って、大麻(cannabis)が関与することが知られている医療領域に、特に価値があることが今回見出された。

【0004】 Δ^9 -テトラヒドロカンナビノール、即ち Δ^9 -THCは、カンナビスサチバ(Cannabis sativa)から抽出される主活性成分である(Tuner, 1985; In Marijuana 1984, Ed. Harvey, DY, IRL Press, Oxford)。

【0005】カンナビノイドの効果は、中枢神経系(De vane等、Molecular Pharmacology, 1988, 34, 605-613)及び末梢神経系(Nye等、The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 1985, 234, 784-791; Kaminski等、1992, Molecular Pharmacology, 42, 736-742)に存在する特異的な高親和性レセプターとの相互作用に因っている。

【0006】このレセプターの特性付けは、 Δ^9 -THCに類似の作動薬であるCP55, 940のような特異的な合成リガンドの開発によって可能となった。

【0007】カンナビノイドの医療への適用は、免疫系、中枢神経系、及び心臓血管系又は内分泌系(Hollis tre, Pharmacological Reviews, 1986, 38, 1-20, Renv 及びSinha, Progress in Drug Research, 1991, 36, 71-114, ヒト白血球におけるカンナビノイドレセプターの発現, European Journal of Biochemistry, 1993, 214, 173-180)のような種々の分野にわたる。

【0008】特に、カンナビノイドレセプターに対して親和性を有する化合物は、胸腺の障害、嘔吐、筋弛緩、種々の神経障害、記憶障害、運動障害、片頭痛、喘息、癲癇、緑内障において、さもなければ、抗癌化学療法、虚血及び苦悶、起立性低血圧症、及び心不全において免疫調節剤及び向精神薬として有用である。

10

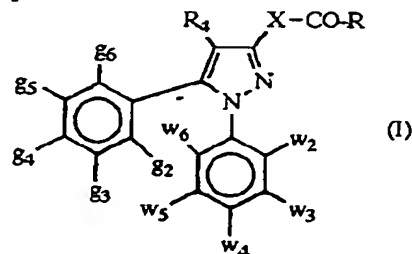
【0009】

【発明の概要】従って、その特徴の一つに従えば、本発明は、式(1)の化合物、又はもし適切であればそれらの塩の1つに関する。

【0010】

【化17】

10



但し、

-g2、g3、g4、g5及びg6並びにw2、w3、w4、w5及びw6は、同じでも、異なってもよく、独立に水素、塩素原子或いは臭素原子、(C1-C3)-アルキル、(C1-C3)-アルコキシ、トリフルオロメチル、又はニトロ基であり、g4は任意にフェニル基である。

【0011】-R4は水素又は(C1-C3)-アルキルである。

【0012】-Xは、直接の結合であるか、又は基-(CH2)x-N(R3)-(R3は、水素又は(C1-C3)-アルキルであり、xはゼロ又は1である。)である。及び、

-Rは、-基-NR1R2である。但し、R1及びR2は独立に、(C1-C6)-アルキル；任意に置換された非芳香族(C3-C15)炭素環基；アミノ(C1-C4)アルキル基(アミノは任意に(C1-C3)-アルキルによって二置換されている)；シクロアルキル(C1-C3)アルキル(シクロアルキルはC3-C12である)；無置換フェニル、又はハロゲン、(C1-C5)-アルキル、若しくは(C1-C5)アルコキシによって一置換或いは多置換されたフェニル；フェニル(C1-C3)-アルキル；ジフェニル(C1-C3)-アルキル；ナフチル；アントラセニル；5から8員環の飽和ヘテロ環基(該ヘテロ環基は、無置換であるか又は(C1-C3)-アルキル、ヒドロキシル、或いはベンジル基で置換されている)；1-アダマンチルメチル；無置換芳香族ヘテロ環、或いはハロゲン、(C1-C5)アルキル、(C1-C5)-アルコキシで一置換又は多置換されたヘテロ環；無置換の芳香族ヘテロ環で置換された(C1-C3)-アルキル、又はハロゲン、(C1-C5)-アルキル、(C1-C5)-アルコキシによって一置換或いは多置換された芳香族ヘテロ環で置換された(C1-C3)-アルキルである。；さもなければ、R1が水素であり、R2が上で定義したとおりである。さもなければ、R1及びR2は、

50

11

これらを結合した窒素原子と共に5から8員環の飽和ヘテロ環基を形成する。前記ヘテロ環基は、 w_2 、 w_3 、 w_4 、 w_5 及び w_6 並びに g_2 、 g_3 、 g_4 、 g_5 及び g_6 が全て水素であるとき、モルホリン以外のものである；

—Rは、また—Xが— $(CH_2)_x N(R_3)$ —であるとき、先に定義したような基 R_2 である；又は—Rは、—Xが直接の結合であるとき、基 R_5 である。但し R_5 は、 $(C_1 - C_3)$ —アルキル；無置換であるか又は $(C_1 - C_5)$ —アルキルで置換されている（ $C_3 - C_{12}$ ）—シクロアルキル；無置換であるか、又はハロゲン、 $(C_1 - C_5)$ —アルキルによって置換されたフェニル— $(C_1 - C_3)$ —アルキル；シクロアルキル— $(C_1 - C_3)$ —アルキルであって、シクロアルキルが、 $C_3 - C_{12}$ であり、無置換であるか、又は $(C_1 - C_5)$ —アルキルによって置換されているもの；又は2—ノルボルニルメチルである。

【0013】非芳香族性 $C_3 - C_{15}$ の炭素環基には、縮合或いは架橋した飽和或いは不飽和の単環性又は多環性の基、任意にテルペン基が含まれる。これらの基は、任意に一置換又は多置換され、前記置換基は、置換カルボニル基とは異なる。有利には、単環式の基は $(C_1 - C_5)$ アルキル、 $(C_1 - C_5)$ アルコキシ、ハロゲン、又はヒドロキシ基から選択される少なくとも一つの基によって置換される。テルペン又はテルペン基、例えば、ボルニル、メンチル、又はメンテニルの場合には、テルペンのアルキル基は、置換基として考慮されないことが理解される。

【0014】単環式の基には、シクロアルキル、例えばシクロプロピル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、及びシクロドデシルがある。これらは無置換であるか、又は少なくとも一つの $(C_1 - C_5)$ —アルキル、 $(C_1 - C_5)$ —アルコキシ、ハロゲン、又はヒドロキシ基で置換されている。

【0015】縮合、架橋、又はスピラニックな二環式、又は三環式の基には、例えば、ノルボルニル、ボルニル、イソボルニル、ノルアダマンチル、アダマンチル、及びスピロ〔5.5〕ウンデカニルが含まれる。前記基は、無置換であるか又は $(C_1 - C_5)$ —アルキルで置換されている。

【0016】5から8員環の飽和ヘテロ環基は、縮合或いは架橋した非芳香族性単環式、二環式、又は三環式ヘテロ環基であってヘテロ原子がS、O、又はNであるもの、又は、窒素、及び酸素或いは硫黄を含有する非芳香族性単環式ヘテロ環基を意味すると解される。前記基は、例えば、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチオフラニル、トロピル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピペリジニル、ピペラジニル、ピロリジニル、又はキヌクリジニルであり、1—ピロリジニル、1—ピペリジニル、1—ヘキサヒドロアゼピニル基、4—モルホリ

12

ニル基、及び4—チオモルホリニル基が有益である。

【0017】芳香族ヘテロ環は、単環式、又は二環式であり得、例えばピロリル、ピリジル、インドリル、キノリニル、チアゾリル、又はイソインダゾリルがある。これらの芳香族ヘテロ環は、無置換であるか、又は例えばハロゲン、 $(C_1 - C_5)$ —アルキル又は $(C_1 - C_5)$ アルコキシで置換されていてもよい。好ましい芳香族ヘテロ環は、ピリジル基、ピロール基、インドール基であり、2—インドリル基又は3—インドリル基が特に好ましい。

【0018】上記式（I）において、好ましくは、置換基 w_2 、 w_3 、 w_4 、 w_5 及び w_6 並びに g_2 、 g_3 、 g_4 、 g_5 及び g_6 の少なくとも1つは水素以外のものである。

【0019】上記式（I）において、Rが基— $NR_1 R_2$ であるとき、好ましくは、

— R_1 は水素又は $(C_1 - C_6)$ —アルキル基であり、 R_2 は式（I）で定義したとおりである。又は— R_1 及び R_2 がそれぞれ $(C_1 - C_6)$ —アルキル基であるか、 $(C_3 - C_6)$ —シクロアルキル基である。又は

— R_1 が水素又は $(C_1 - C_6)$ —アルキル基であり、 R_2 がシクロアルキル— $(C_1 - C_3)$ アルキル基（該シクロアルキル基は $C_3 - C_{12}$ ）；非芳香族性 $(C_3 - C_{15})$ 炭素環基（これは、無置換であるか又は前述のように置換されている。）；無置換フェニル、又はハロゲン、 $(C_1 - C_3)$ —アルキル又は $(C_1 - C_3)$ —アルコキシによって一置換或いは多置換されたフェニル基；2—或いは3—インドリルで置換されたフェニル— $(C_1 - C_3)$ —アルキル又は $(C_1 - C_3)$ アルキルである。

【0020】特に好ましいのは、式（I）において、Rが基— $NR_1 R_2$ である場合は、 R_1 が水素又は $(C_1 - C_6)$ —アルキルであり、 R_2 が非芳香族性 $(C_3 - C_{15})$ 炭素環基、シクロアルキル— $(C_1 - C_3)$ —アルキル（シクロアルキルは $C_3 - C_6$ である。）又は2—或いは3—インドリル— $(C_1 - C_3)$ —アルキルである。

【0021】好ましいアルキル基は、メチル、エチル、プロピル、及びイソプロピルである。

【0022】上記式（I）において、有利には、Rが、— $NR_1 R_2$ であり、好ましくは以下の基（1）～（74）から選択される。

【0023】 R_1 及び R_2 が、これらが結合された窒素原子と共にヘテロ環基であるとき、これは、好ましくは5—、6—又は7—員環の飽和ヘテロ環であり、他のヘテロ原子特に、酸素又は硫黄原子を含有していてもよい。例えば、先に述べた制限のついた、ピロリジン、ピペリジン、ヘキサヒドロアゼピン、モルホリン、又はチオモルホリンがある。

13

【0024】式(1)で定義されるようなRで表わされる基は、好ましくは以下の(1)～(74)から選択される基である。

- (1) プロピルアミノ
- (2) ブチルアミノ
- (3) イソプロピルアミノ
- (4) ジベンチルアミノ
- (5) 2-(N, N-ジエチルアミノ)エチルアミノ
- (6) ベンジルアミノ
- (7) 2-フェニルエチルアミノ
- (8) 3-フェニルプロピルアミノ
- (9) 3, 3-ジフェニルプロピルアミノ
- (10) フェニルアミノ
- (11) 3-クロロフェニルアミノ
- (12) 4-メチルフェニルアミノ
- (13) シクロプロピルアミノ
- (14) シクソペンチルアミノ
- (15) シクロヘキシルアミノ
- (16) シクロヘプチルアミノ
- (17) シクロオクチルアミノ
- (18) シクロデシルアミノ
- (19) 2-メチルシクロヘキシルアミノ
- (20) 3-メチルシクロヘキシルアミノ
- (21) *cis*-4-メチルシクロヘキシルアミノ
- (22) *trans*-4-メチルシクロヘキシルアミノ
- (23) *cis*-4-*tert*-ブチルシクロヘキシルアミノ
- (24) *trans*-4-*tert*-ブチルシクロヘキシルアミノ
- (25) 4-ヒドロキシシクロヘキシルアミノ
- (26) 2-メトキシシクロヘキシルアミノ
- (27) 4-エチルシクロヘキシルアミノ
- (28) 2, 6-ジメチルシクロヘキシルアミノ
- (29) N-メチルシクロヘキシルアミノ
- (30) N, N-ジシクロヘキシルアミノ
- (31) エンド-2-ノルボルニルアミノ (又はエンド-ビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-2-アミノ)
- (32) エキソ-2-ノルボルニルアミノ (又はエキソ-ビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-2-アミノ)
- (33) 1-アダマンチルアミノ
- (34) 2-アダマンチルアミノ
- (35) 1-ノルアダマンチルアミノ
- (36) (1R) -ボルニルアミノ
- (37) (1R) -イソボルニルアミノ
- (38) スピロ [5. 5] ウンデカニルアミノ
- (39) シクロヘキシルメチルアミノ
- (40) 1-アダマンチルメチルアミノ
- (41) (2-テトラヒドロフラニル) メチルアミノ

14

- (42) 2-(N-メチル-2-ピロリル)エチルアミノ
- (43) 2-(2-ピリジニル)エチルアミノ
- (44) (2-インドリル)メチルアミノ
- (45) N-メチル(2-インドリル)メチルアミノ
- (46) 2-(3-インドリル)エチルアミノ
- (47) N-メチル-2-(3-インドリル)エチルアミノ
- (48) 4-(N-ベンジルピペリジニル)アミノ
- (49) 3-キヌクリジルアミノ
- (50) エキソ-ビシクロ [3. 2. 1] オクタン-2-アミノ
- (51) ビシクロ [2. 2. 2] オクタン-2-アミノ
- (52) 3-クロロビシクロ [3. 2. 1] オクター-3-エン-2-アミノ
- (53) ビシクロ [2. 2. 2] オクター-2-エン-5-アミノ
- (54) エキソ-ビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-アミノ
- (55) エンド-ビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-アミノ
- (56) エンド-7-オキサビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-2-アミノ
- (57) エキソ-7-オキサビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-2-アミノ
- (58) エンド-トリシクロ [5. 2. 1. 0^{2.6}] デカン-8-アミノ
- (59) N-エチル-1-アダマンチルアミノ
- (60) トリシクロ [2. 2. 1. 0^{2.6}] ヘプタン-3-アミノ
- (61) ビシクロ [3. 3. 1] ノナン-9-アミノ
- (62) エンド-1, 3, 3-トリメチルビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-2-アミノ (又はフェンキルアミノ)
- (63) (1R, 2S-エンド) - (+) ビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-2-アミノ
- (64) (1R, 2S-エキソ) - (-) ビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-2-アミノ
- (65) (1S, 2R-エンド) - (-) ビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-2-アミノ
- (66) (1S, 2S-エキソ) - (+) ビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-2-アミノ
- (67) 1-ピペリジニルアミノ (68) 1-ピロリジニルアミノ
- (69) 1-ヘキサヒドロアゼピニルアミノ
- (70) 4-モルホリニルアミノ
- (71) 4-チオモルホリニルアミノ
- (72) N-メチル-エキソ-ビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-2-アミノ
- (73) N-エチル-エキソ-ビシクロ [2. 2. 1]

15

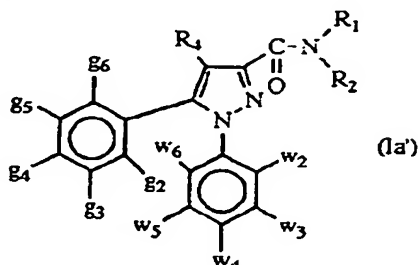
ヘプタン-2-アミノ

(74) N-プロピル-エキソ-ピシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-2-アミノ

上記式 (I) の生成物としては、以下の式 (I a) のものが有益であり、特に式 (I a') のもの、及びそれらの塩が有益である。

【0025】

【化18】



但し、w2、w3、w4、w5 及び w6、g2、g3、g4、g5 及び g6 並びに R4 は、式 (I) で先に定義したとおりである。R1 は水素又は (C1 - C6) - アルキルであり、R2 は非芳香族性 C3 - C15 炭素環基、又は 1-ピロリジニル、1-ピペリジニル、1-ヘキサヒドロアゼピニル、4-モルホリニル、及び 4-チオモルホリニルから選択される 5~8 員環の飽和ヘテロ環基である。

【0026】式 (I) の生成物の内、以下の式 (I a)、(I b)、(I c)、(I d)、(I e) 及び (I f) 並びに適切な場合にはそれらの塩が特に有益である。但し、置換基 w2、w3、w4、w5 及び w6 並びに g2、g3、g4、g5 及び g6 の少なくとも 1 つが水素以外のものであり、R1 が水素又は (C1 - C6) - アルキルであり、R2 が先に定義したとおりであり、R3 が水素又は (C1 - C3) - アルキル基であり、R4 が水素又はメチル基であり、R5 がシクロアルキル (C1 - C3) - アルキル (該シクロアルキルは C3 - C6 である) 又はフェニル (C1 - C3) - アルキル (これは無置換であるか、又はメチル基、フッ素原子或いは塩素原子で置換されている。) である。

【0027】これらの後者の特に有益な生成物として、-R1 が (C1 - C6) - アルキルであるとき、メチル基、エチル基、プロピル基、及びイソプロピル基が好ましい。

【0028】-R3 が (C1 - C3) - アルキルであるとき、メチル基が好ましい。

【0029】一好ましい基 R2 は、非芳香族性 C3 - C15 炭素環基 (これは無置換であるか、又は (C1 - C4) - アルキル、特にメチル、エチル、プロピル、イソプロピル或いは t-ブチルによって、又は 2 或いは 3 のメチル基によって置換されている。)、例えばメチル、エチル、或いは t-ブチル-シクロヘキシル基、又はジメチル-或いはトリメチル-シクロヘキシル基：

16

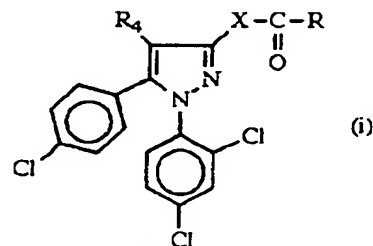
シクロアルキル (C1 - C3) - アルキル基 (シクロアルキルは、C3 - C6 である。); 2-或いは 3-インドリル基で置換された (C1 - C3) - アルキル基; 2-及び 3-インドリル基; 並びに 1-ピロリジニル、1-ピペリジニル、1-ヘキサヒドロアゼピニル、4-モルホリニル、及び 4-チオモルホリニル基である。及び

一好ましい基 R5 は、シクロヘキシルメチル、シクロヘキシルエチル、ベンジル、4-メチルベンジル、及びフェネチル基である。

【0030】上記式 (I) の生成物の内、式 (i) のもの及びそれらの塩が、極めて有益である。

【0031】

【化19】



但し R4、X、及び R は式 (I) で先に定義したとおりである。

【0032】特に R4 が、水素又はメチル基であるか、又は R4 が水素或いはメチル基であり、X が直接の結合であるときが極めて有益である。

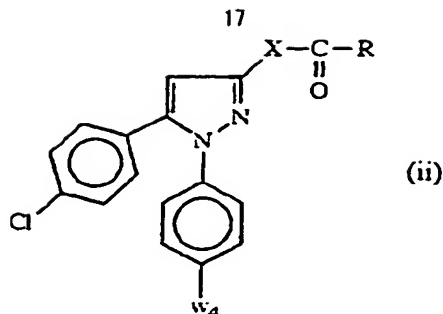
【0033】R4 が水素又はメチルであり、x が直接の結合であり、R が -NR1 R2 (但し R1 は水素、或いはメチル基、R2 は非芳香族性 C3 - C15 の炭素環基、又は 1-ピロリジニル、1-ピペリジニル、1-ヘキサヒドロアゼピニル、4-モルホリニル、及び 4-チオモルホリニルから選択される 5~8 員環のヘテロ環基である。) である式 (i) の化合物、及びそれらの塩が特に好ましい。

【0034】特に好ましい式 (i) の他の化合物は、R4 が、水素又はメチル基であり、X が、-(CH2)x-N(R3) であり、R が -NR1 R2 のもの及びそれらの塩である。但し x はゼロ又は 1 であり、R1 は水素であり、R3 は水素又はメチル基であり、R2 は、フェニル (これは無置換であるか、又は一又は二のハロゲン原子、(C1 - C5) - アルキル基或いは (C1 - C5) - アルコキシ基で置換されている。)、又は非芳香族性 C3 - C15 炭素環基である。

【0035】式 (I) 化合物のうち、式 (ii) のもの及びそれらの塩も有益である。

【0036】

【化20】



但し、X及びRは式(Ⅰ)で先に定義したとおりである。w₄はメチル或いはメトキシ基である。

【0037】特に、w₄がメチル或いはメトキシ基であり、Xが直接の結合であり、Rが基-NR₁R₂ (R₁は水素或いはメチル基、R₂は非芳香族性C₃-C₁₅炭素環基である。)である式(ii)の化合物及びその塩が有益である。

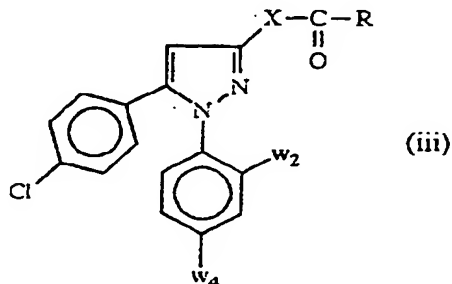
【0038】有益なサブクラスには、式(i)の化合物、又はそれらの塩であって、w₄が、メチル或いはメトキシ基であり、Xが基-(CH₂)_xN(R₃)- (xはゼロ又は1であり、R₃は水素又はメチル基である。)であり、Rが基-NR₁R₂ (R₁は水素であり、R₂は無置換フェニル又は、一或いは二のハロゲン原子、(C₁-C₅)-アルキル基或いは(C₁-C₅)-アルコキシ基で置換されたフェニルである。)又は非芳香族C₃-C₁₅炭素環基であるものが含まれる。

【0039】本発明に従った他の価値のある化合物は、式(Ⅰ)の化合物、及びそれらの塩であって、w₂、w₃、w₄、w₅及びw₆；g₂、g₃、g₄、g₅及びg₆；R₄；及びXが式(Ⅰ)で定義したとおりであり、Rが-NR₁R₂ (R₁が水素或いは(C₁-C₆)-アルキル基であり、R₂が2-或いは3-インドリル-(C₁-C₃)-アルキル基、又は2-或いは3-インドリル基である。)のものである。

【0040】後者のうち、式(iii)の生成物及びそれらの塩が特に価値がある。

【0041】

【化21】



但しXは式(Ⅰ)で先に定義したとおりであり、Rは基-NR₁R₂ (R₁は水素或いは(C₁-C₆)-アルキルであり、R₂は2-或いは3-インドリル-(C₁-

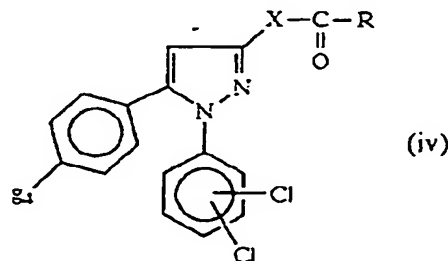
50

18
-C₃)-アルキル基、又は2-或いは3-インドリル基である。)であり、w₂が水素、w₄がメチル基或いはエチル基であるか、又はw₂及びw₄が塩素原子である。

【0042】前記式(Ⅰ)に含まれる化合物のうち、式(iv)のもの、及びそれらの塩も価値がある。

【0043】

【化22】



但し、X及びRは式(Ⅰ)で先に定義したとおりであり、g₄は臭素原子、又はメチル或いはトリフルオロメチルである。

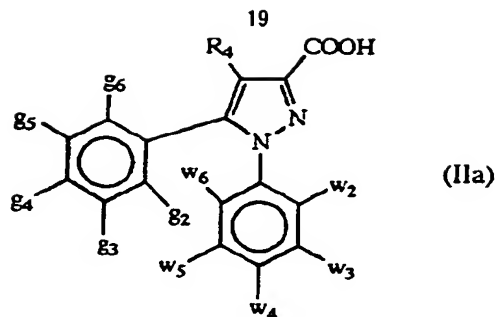
【0044】式(iv)の好ましい生成物としては、2つの塩素原子が、2, 3-, 2, 4-, 2, 5-又は3, 4-位にあり、式(iv)のこれらの好ましい生成物のうち、Xが直接に結合し、Rが基-NR₁R₂ (R₁は水素或いは(C₁-C₆)-アルキルであり、R₂は3~15の炭素原子を含有する非芳香族性炭素環基である。)であるものが特に好ましい。

【0045】適切な場合には、本発明に従った化合物の塩、特に上記の式(Ⅰ)、(Ⅰa')、(i)、(ii)及び(iii)並びに以下の(Ⅰa)、(Ⅰb)、(Ⅰc)、(Ⅰd)、(Ⅰe)及び(Ⅰf)には、生成物の適切な分離或いは結晶化を可能にする鉍酸、又はピクリン酸或いはシュウ酸のような有機酸の塩、及び塩酸塩、臭素酸塩、硫酸塩、硫酸水素塩、燐酸二水素酸塩、メタンスルホン酸塩、メチルスルフェート、マレイン酸塩、フマル酸塩、ナフタレン-2-スルホン酸塩、グリコネート、グルコネート、クエン酸塩及びイセチオネート(isethionate)のような薬学的に許容される塩を形成するものが含まれる。

【0046】他の、その特徴にしたがって、本発明は、化合物(Ⅰ)を調製するための方法に関する。該方法は、下式のピラゾール-3-カルボン酸誘導体、又はその活性化された形の1つ、即ち該カルボン酸誘導体のエステル或いは酸塩化物の1つを、以下のように処理することを具備した方法である。

【0047】

【化23】



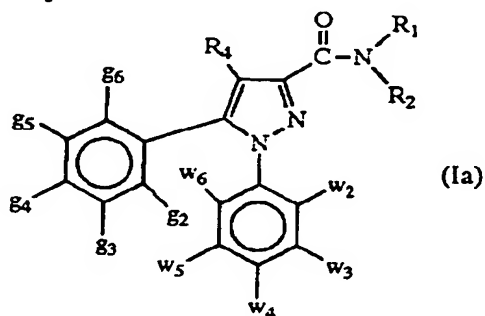
但し、 w_2 、 w_3 、 w_4 、 w_5 及び w_6 ; g_2 、 g_3 、 g_4 、 g_5 及び g_6 ; 並びに R_4 は式 (I) で定義したとおりである。

【0048】即ち、

・式 HNR_1R_2 のアミン (R_1 及び R_2 は式 (I) で定義したとおりである。) と処理し、下式のアミドを得るか、又は

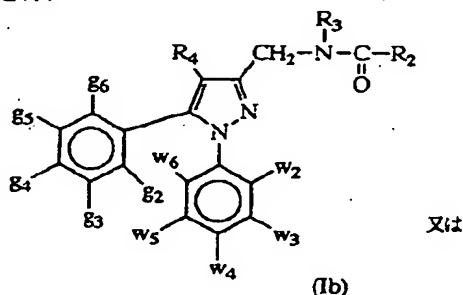
【0049】

【化24】

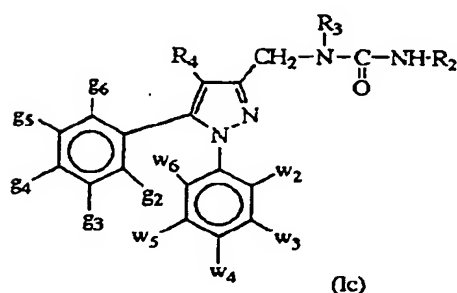


但し、 w_2 、 w_3 、 w_4 、 w_5 及び w_6 ; g_2 、 g_3 、 g_4 、 g_5 及び g_6 ; 並びに R_4 、 R_1 及び R_2 は式 (I) で定義したとおりである。

【0050】・任意に、一級アミン R_3NH_2 (R_3 は式 (I) で定義したとおりである。) と処理し、下式の中間体アミドを得、



又は

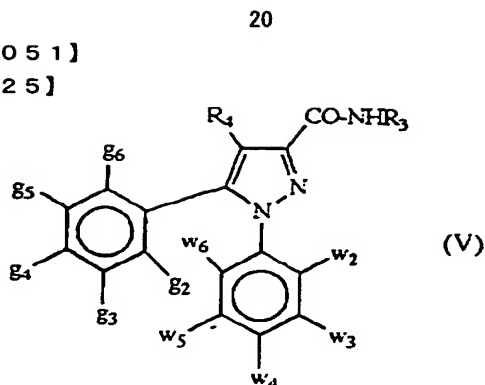


但し、 w_2 、 w_3 、 w_4 、 w_5 及び w_6 ; g_2 、 g_3 、 g_4 、 g_5 及び g_6 ; 並びに R_2 、 R_3 及び R_4 は式 (I) で定義した通りである。

【0054】・或いは、ジフェニルホスホリルアジド誘導体と塩基性媒体中で反応し、ついで酸で処理することによって下式の中間体アミンを得、

【0055】

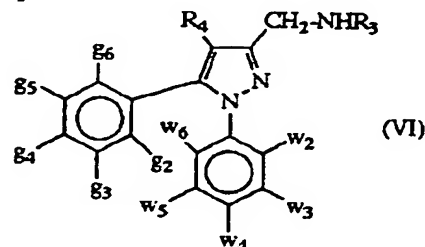
【0051】
【化25】



但し、 w_2 、 w_3 、 w_4 、 w_5 及び w_6 ; g_2 、 g_3 、 g_4 、 g_5 及び g_6 ; 並びに R_4 及び R_3 は式 (I) で定義した通りである。これを金属水素化物と反応することによって、下式の中間体アミンを得、

【0052】

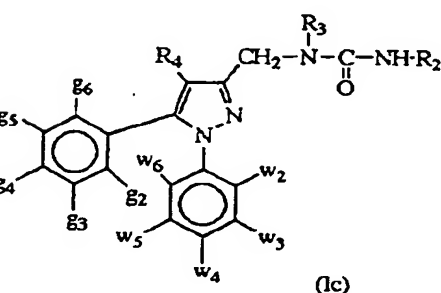
【化26】



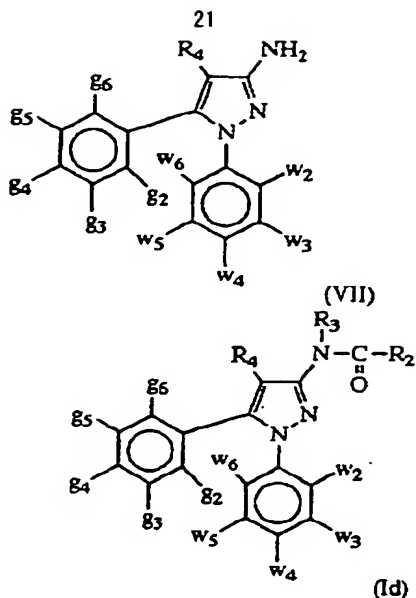
但し、 w_2 、 w_3 、 w_4 、 w_5 及び w_6 ; g_2 、 g_3 、 g_4 、 g_5 及び g_6 ; 並びに R_4 及び R_3 は式 (I) で定義した通りである。このものを、式 R_2COCl の酸塩化物又は式 $R_2-N=C=O$ (R_2 は式 (I) で定義したとおりである。) のイソシアネートと反応し、下式のアミド又は尿素にそれぞれ変換する。

【0053】

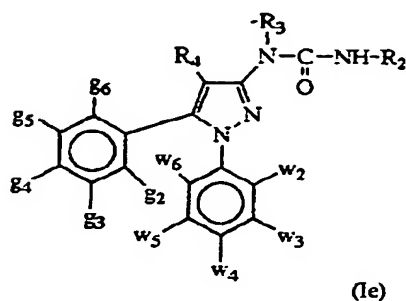
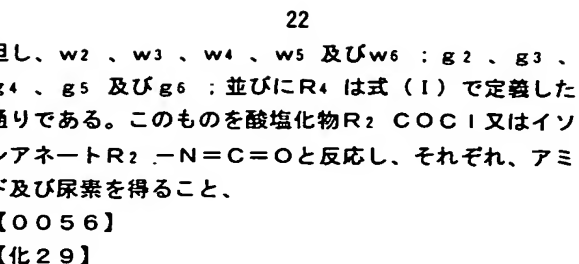
【化27】



【化28】

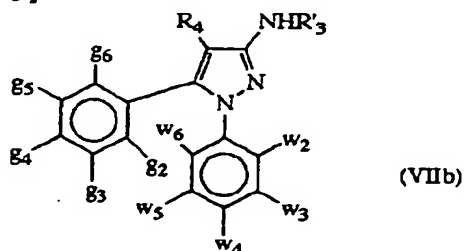


及び



但し、w2、w3、w4、w5 及び w6 ; g2、g3、g4、g5 及び g6 ; 並びに R4 は式 (I) で定義した通りであり、R3 は水素である。また、R3 が水素以外である同様の化合物は、下式の二級アミンに変換され、次いでこれが酸塩化物 R2 COCl またはイソシアネート R2 -N=C=O と反応され、R3 が水素以外である上記で定義された式 (Id) 及び (Ie) のアミド及び尿素を与える上記一級アミン (VII) によって調製される。

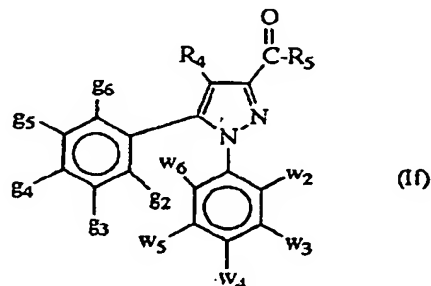
【0057】
【化30】



但し、w2、w3、w4、w5 及び w6 ; g2、g3、g4、g5 及び g6 ; 並びに R4 は、式 (I) で定義した通りであり、R'3 は (C1 - C2) -アルキルである。

【0058】・或いは、有機マンガン試薬 R5 MnX1 (R5 は式 (I) で定義したとおりであり、X1 はハロゲンである。) と反応し、下式のケトン誘導体を得る。

【0059】
【化31】



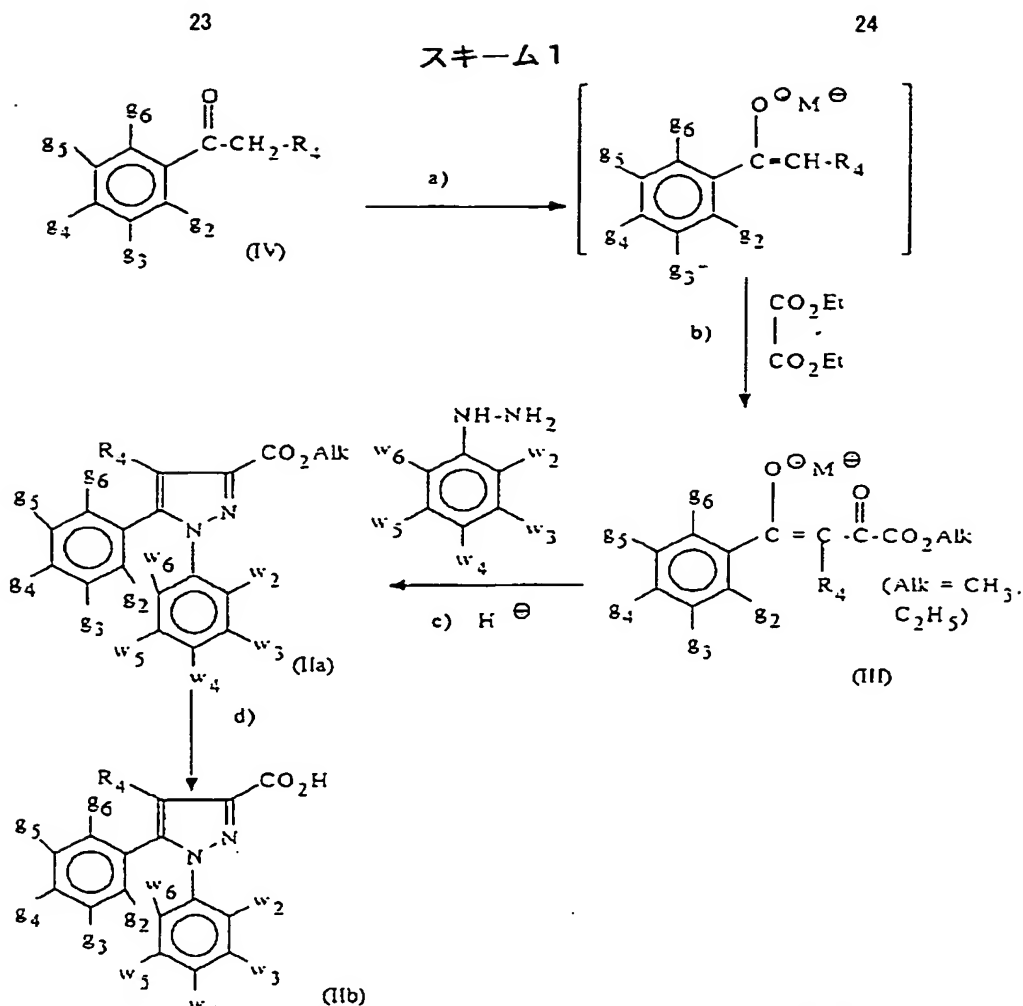
次いで、適切であれば、得られた化合物をそれらの塩の1つに変換する。

【0060】好ましい手順として、式 (I) のピラゾールは、酸及び酸塩化物によってエステル基をアミド、尿素、又はケトンに変換することによって対応するエステルから合成され得る。

【0061】前記エステルはBerichte, 1887, 20, 2185に記載された方法を適用することによって合成される。

【0062】化合物 (I) を、それらのメチルエステル又はエチルエステル (Alk=CH3 又は C2H5) を経て調製するための反応スキームは以下のスキーム1に示されている。

【0063】
【化32】



最初のステップ a) は、式 (IV) (R_4 並びに g_2 、 g_3 、 g_4 、 g_5 及び g_6 は式 (I) で定義した通りである。) のアセトフェノン誘導体のアルカリ金属塩の調製よりなる。次にこれに、等モル量のシュウ酸ジエチルを加え (ステップ b)、式 (III) のケトエステルを得る。

【0064】 $R_4 = H$ である場合には、アルカリ金属は好ましくはナトリウムであり、ケトエステル (III) の塩 ($Alk = CH_3$) は、Bull. Soc. Chim. Fr., 1947, 14, 1098, に従ってメタノール中でナトリウムメチレートを用いてステップ a) を行なうことによって得ることができる。

【0065】 $R_4 = CH_3$ である場合には、アルカリ金属はリチウムが好ましく、ケトエステルの塩 (III)

($Alk = C_2H_5$) は、J. Heterocyclic Chem. 1989, 26, 1389, に従って、エチルエーテル中でヘキサメチルジシラザンのリチウム塩を用いてステップ a) を行なうことによって得ることができる。

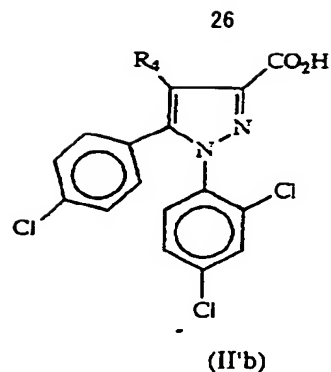
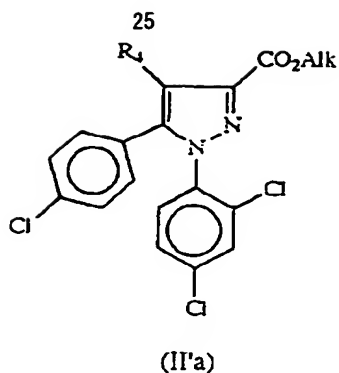
【0066】 この方法で調製されたアルカリ金属塩 (II) は、次に、酢酸中で過剰のヒドラジン誘導体と加熱還流される (ステップ c)。氷水中で沈殿させ 3-ピラゾールエステル (IIa) を得る。

【0067】 これらのエステル (IIa) は次に、アルカリ性試薬、例えば水酸化カリウムと反応され、次いで酸性にすることによって、それらの酸に変換される (ステップ d)。

【0068】 上記スキーム 1 において、式 (IIa) のエステル (w_2 及び w_4 が塩素原子、 w_3 、 w_5 及び w_6 が水素、 g_4 が塩素原子、 g_2 、 g_3 、 g_5 及び g_6 が水素、及び Alk が ($C_1 - C_5$) -アルキルである。) 及び対応する酸 (IIb) は、特に有益な化合物 (i) を調製するための新規な鍵中間体であり、従って、本発明の更なる特徴を表わす。これらの化合物は、以下の (II'a) 又は (II'b) の式になる。

【0069】

【化 33】

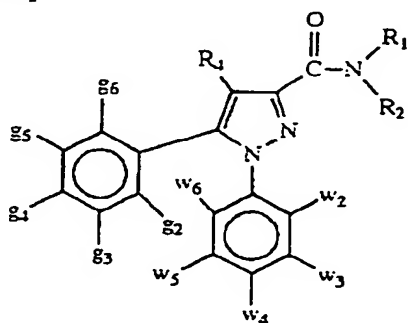


又は

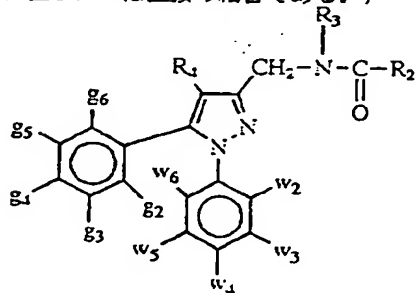
Xが直接の結合である場合、本発明の式 (I a) に従ったアミドは、酸 (II b) の官能性誘導体、好ましくは塩化物から通常の方法に従って調製される。

【0070】

【化34】



(I a、但し、Xは直接の結合である。)



(I b、但し、x = 1 及び R = R2)

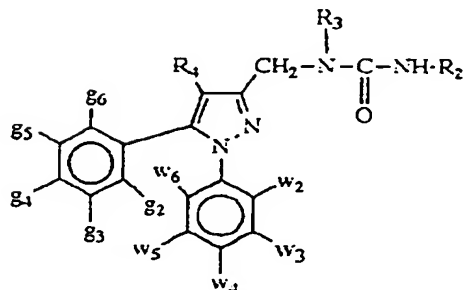
但し、w2、w3、w4、w5 及び w6；g2、g3、g4、g5 及び g6；並びに R2、R3 及び R4 は式 (I) で定義した通りである。以下のスキーム2に従っ

但し、w2、w3、w4、w5 及び w6；g2、g3、g4、g5 及び g6；並びに R1、R2 及び R4 は式 (I) で定義した通りである。従って、前記酸 (II b) を、常法に従って調製された式 HNR1R2 のアミンで置換し、本発明に従った化合物 (I a) が得られる。

【0071】Xが基 $-(CH_2)_x-N(R_3)-$ (x 及び R3 は式 (I) で先に定義したとおりである。) であるとき、本発明の式 (I b) 及び (I c) に従ったアミド及び尿素は、

【0072】

【化35】



(I c、但し、x = 1 及び R = NH R2)

て、上述したエステル (II a) から調製される。

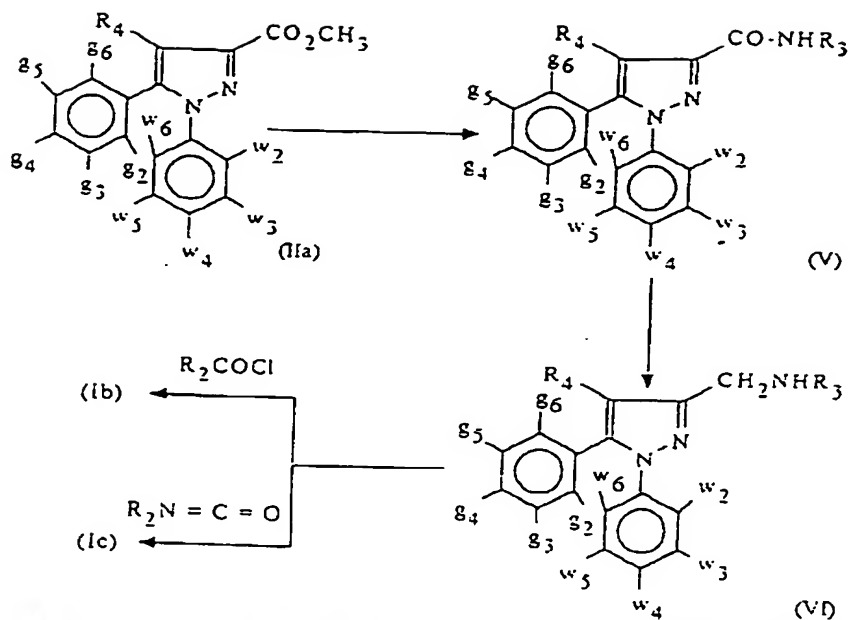
【0073】

【化36】

27

28

スキーム 2



エステル (IIa) の中間体アミド (V) への変換は、例えば、対応する酸塩化物を経て行なわれ得る。この酸塩化物はエタノールのようなアルコール中で R_3NH_2 と反応される。

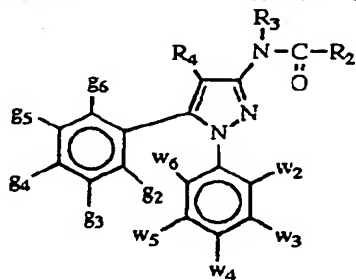
【0074】次に、アミド (V) のアミン (VI) への還元は、水素化アルミニウムリチウムのような金属水素化物によって、又は好ましくは、THF溶液としての BH_3 - THF 錯体と還流することによって行なわれる。ア

ミン (VI) は次に、従来法、例えば酸塩化物 R_2COCl またはイソシアネート $\text{R}_2\text{-N}=\text{C}=\text{O}$ と反応することによって、本発明のアミド (Ib) 又は尿素 (Ic) にそれぞれ変換される。

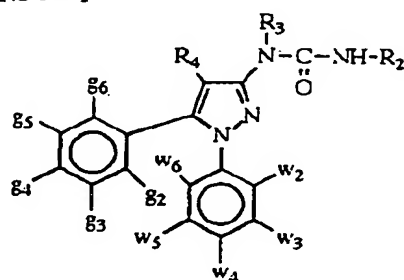
【0075】本発明に従った、式 (Id) 及び (Ie) のアミド及び尿素は、

【0076】

【化37】



及び



(Id, 但し、 $\text{X} = -\text{N}(\text{R}_3) -$)

(Ie, 但し、 $\text{X} = -\text{N}(\text{R}_3) -$ 及び $\text{R}_1 = \text{H}$)

但し、 g_2 、 g_3 、 g_4 、 g_5 及び g_6 ； w_2 、 w_3 、 w_4 、 w_5 及び w_6 ；並びに R_2 、 R_3 及び R_4 は式 (I) で定義した通りである。先に得られたピラゾール-3-カルボン酸から以下のスキーム3に従って調製さ

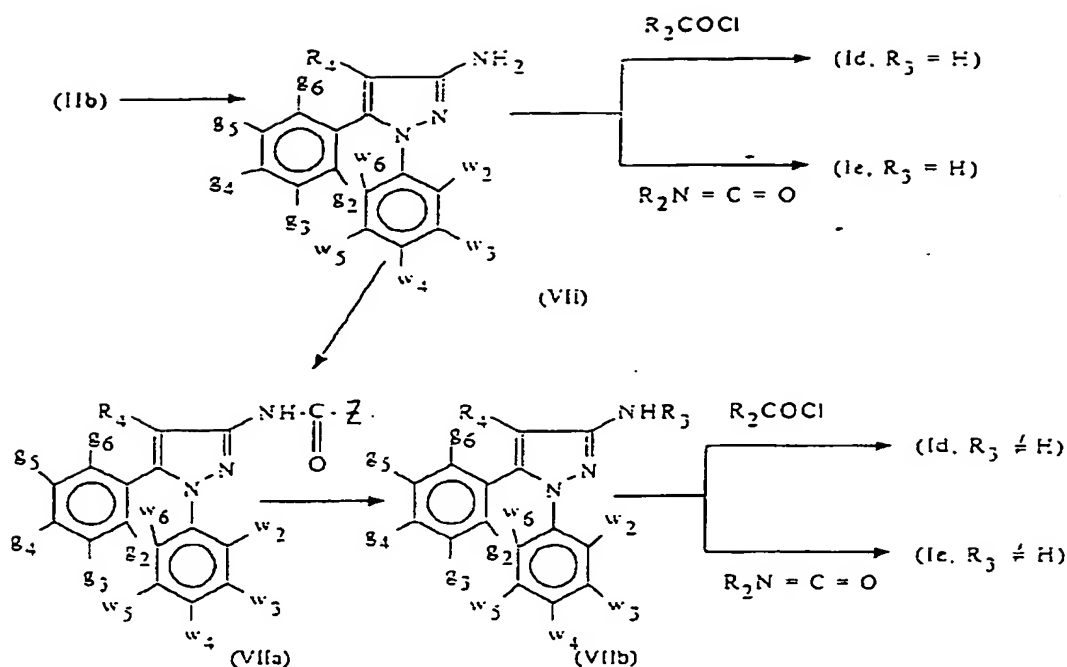
【0077】

【化38】

29

スキーム 3

30



酸 (IIb) は、Curtius 反応、例えば、Synthesis, 1990, 295に記載されているように、塩基性媒体中でジフェニルホスホリルアジドを使用し、次いで塩酸又はトリフルオロ酢酸のような強酸で処理することによって対応するアミンに変換される。アミン (VII) は、次に通常の方法によって、本発明に従ったアミド (Id) 又は尿素 (Ie) に変換される。例えば、 $R_3 = H$ である (Id) の場合、酸塩化物 R_2COCl との反応によって変換される。また、 $R_3 = H$ である (Ie) の場合は、イソシアネート $R_2-N=C=O$ と反応することによって

変換される。

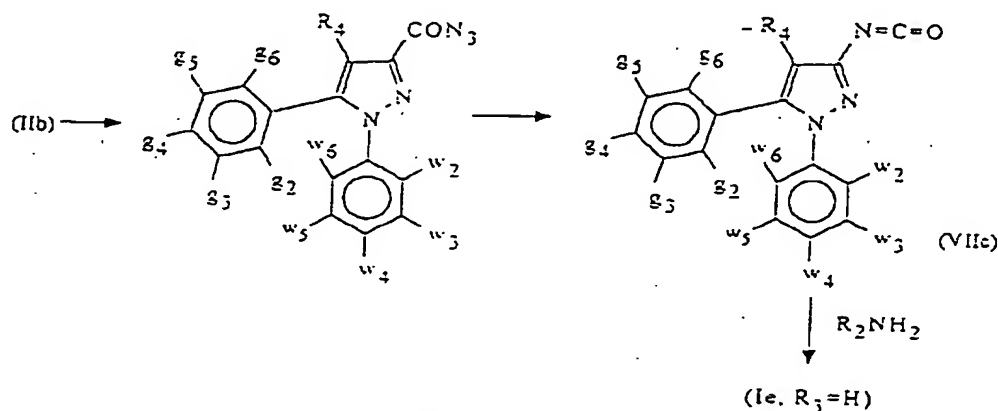
【0078】他の方法として、 $R_3 = H$ である尿素 (Ie) は逆の反応によって調製され得る。酸 (IIb) を、J. Org. Chem. 1961, 26, 3511, に開示されたように、以下のスキーム 4にしたがって対応するイソシアネート (VIIc) に変換する。

【0079】次に、イソシアネート (VIIc) とアミン R_2NH_2 の反応により、尿素 (Ie) を直接に得る。

【0080】

【化39】

スキーム 4



R_3 が水素以外である化合物 (Id) 及び (Ie) を調製するためには、まず一級アミン (VII) を、例えば酸塩化物 R'_3COCl ($R'_3 = (C_1 - C_2)$ -アル

キル) と反応し、次いで得られたアミド (VIIa) を例えば、THF中の BH_3 との反応によって還元するような一連の反応で第二級アミンに変換する。 R_3 がメチルで

31

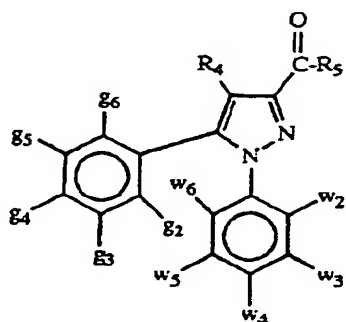
ある場合、アミン (VII) を *tert*-ブチルジカーボネート、(Boc)₂O、又は蟻酸と酢酸の混合物と反応し、それぞれカルバメート (VII a、Z=OtBu)、又はホルムアミド (VII a、Z=H) を得ることが好ましい。次に、生成物は、例えばLiAlH₄ で還元され、アミン (VII b、R₃=CH₃) を与える。

【0081】次に二級アミンは、先に説明した本発明に従って、アミド (I d) 及び尿素 (I e) に変換される。

【0082】式 (I f) の本発明に従ったケトン誘導体 10 は、

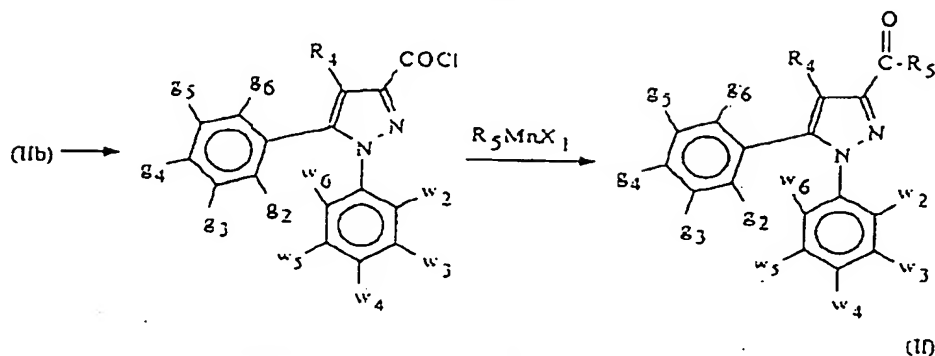
【0083】

【化40】



(I f、但し、Xは直接の結合であり、R=R₅)

スキーム 5



(I f)

酸 (I b) は常法によって酸塩化物に変換される。この酸塩化物は、次に、例えば、Tetrahedron Letters, 1989, 30, 7369, に記載の方法を用いて、適切な有機マンガ
ン試薬、R₅MnX₁ (R₅ は式 (I) で定義したとおりであり、X₁ はハロゲン、好ましくは塩素原子である。) と反応させることによって本発明に従ったケトン

32

但し、g₂、g₃、g₄、g₅ 及び g₆ ; w₂、w₃、w₄、w₅ 及び w₆ ; 並びに R₄ 及び R₅ は式 (I) で定義した通りである。好ましくは、上述したピラゾール-3-カルボン酸 (I b) から下記のスキーム 5 に従って調製される。

【0084】

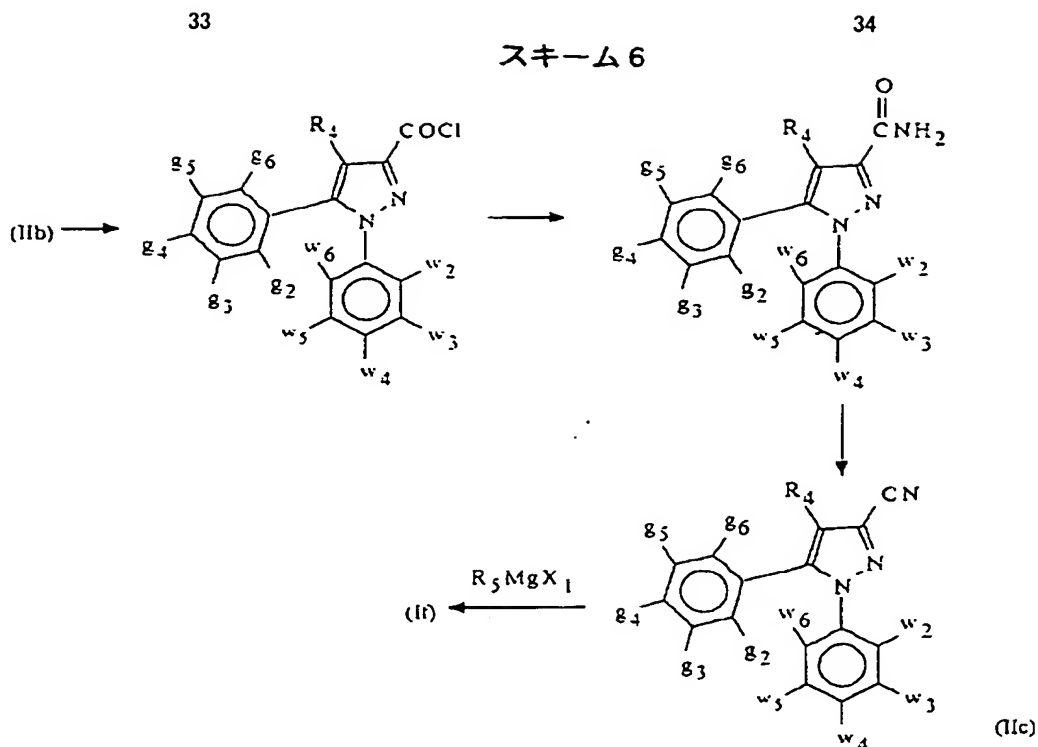
【化41】

誘導体 (I f) に変換される。

【0085】別の方法として、ケトン誘導体 (I f) は、以下のスキーム 6 に従って、ニトリル (I c) を経て酸 (I b) から調製される。

【0086】

【化42】



(Iib) は、例えばこれを酸塩化物に変化し、次いでアミノ化 (NH_3 / THF / 水) し、得られたアミドを、例えば、J. Am. Chem. Soc., 1955, 77, 1701, に記載されているようにピリジン中で $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{Cl}$ で処理することによって脱水するような従来の方法で (Ic) に変換される。

【0087】この方法で得られたニトリル (Ic) は、次に有機金属試薬、好ましくは式 R_5MgX_1 の有機マグネシウム試薬と処理され、酸で処理された後、ケトン (If) を与える。

【0088】この方法で得られた式 (I) の化合物は、遊離の塩基、又は適切な場合には塩の形で、従来の方法で単離される。

【0089】式 (I) の化合物が、遊離の塩基の形で得られる場合は、遊離の塩基を有機溶媒中の選択された酸と処理することによって塩が形成される。例えばイソプロパノールのようなアルコールに溶解された遊離の塩基を、同じ溶媒中の酸溶液で処理することにより、対応する塩が得られる。このものは従来技術で単離される。

【0090】例えば、塩酸塩、臭素酸塩、硫酸塩、硫酸水素塩、磷酸二水素酸塩、メタンスルホン酸塩、シュウ酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、及びナフタレン-2-スルホン酸塩が、本方法によって調製される。

【0091】反応が完結したとき、式 (I) の化合物は、それらの1つの塩の形態、適切な場合には、例えば塩酸塩又はシュウ酸塩として単離される。この場合、必要であれば、前記の塩を、水酸化ナトリウム或いはトリエチルアミンのようなミネラルベース (mineral base)

或いは有機塩基で中和するか、又は炭酸ナトリウム或いは炭酸カリウム、又は重炭酸ナトリウム或いは重炭酸カリウムのようなアルカリ金属炭酸塩或いはアルカリ金属重炭酸塩で中和することによって、遊離の塩基が調製される。

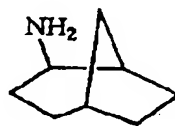
【0092】式 HNR_1R_2 のアミンは、商業的に入手可能か、或いは文献に記載されているか、又は以下に記載された「調製」に従った公知の方法で調製される。

【0093】これらのアミンの好ましい例には以下に示されたものがある。

(1) ビシクロ [3. 2. 1] オクタン-2-イルアミン：これは、H. Maskill 等, J. Chem. Soc. Perkin II, 1984, 119, に従って調製される。

【0094】

【化43】

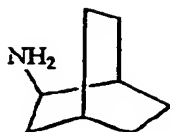


(2) ビシクロ [2. 2. 2] オクタン-2-イルアミン：これは、R. Seka 等, Ber. 1942, 1379, に従って調製される。

【0095】

【化44】

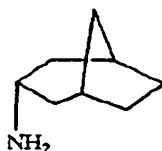
35



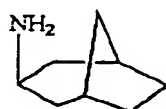
(3) エンドー及びエキソ-ビスクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イルアミン: これは, H. Maskill 等, J. Chem. Soc. Perkin Trans II, 1984, 1369, に従って調製される。

【0096】

【化45】



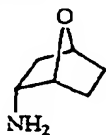
及び



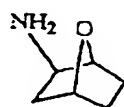
(4) エンドー及びエキソ-7-ビスクロ [2. 2. 1] ヘプタン-23-イルアミン: これは, W. L. Nelson 等, J. Heterocyclic Chem., 1972, 9, 561, に従って調製される。

【0097】

【化46】



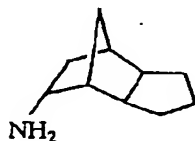
及び



(5) エンドートリシクロ [5. 2. 1. 0^{2.6}] デカン-8-アミン: これは, G. Buchbauer 等, Arch. Pharm., 1990, 323, 367 に従って調製される。

【0098】

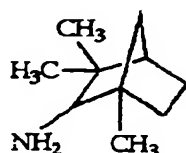
【化47】



(6) エンドー-1, 3, 3-トリメチルビスクロ [2. 2. 1] ヘプタン-2-イルアミン: これは, Ingersoll 等, J. Am. Chem. Soc., 1951, 73, 3360 に従って調製される。

【0099】

【化48】

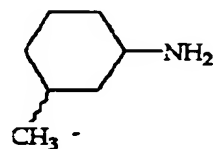


36

(7) 3-メチルシクロヘキシルアミン: これは, Smith 等, J. Org. Chem., 1952, 17, 294, に従って調製される。

【0100】

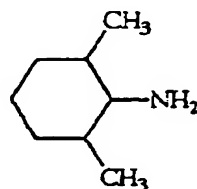
【化49】



(8) 2, 6-ジメチルシクロヘキシルアミン: これは, Cornubert 等, Bull. Soc. Chim. Fr., 1945, 12, 367, に従って調製される。

【0101】

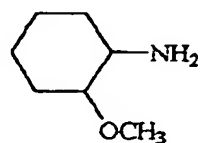
【化50】



(9) 2-メトキシシクロヒキシルアミン: これは, Noyce 等, J. Am. Chem. Soc., 1954, 76, 768, に従って調製される。

【0102】

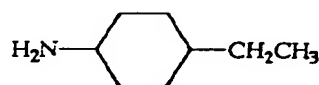
【化51】



(10) 4-エチルシクロヘキシルアミン: これは, A. Shirahata 等, Biochem. Pharmacol., 1991, 41, 205, に従って調製される。

【0103】

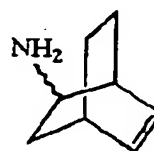
【化52】



(11) ビシクロ [2. 2. 2] オクター-2-エン-5-アミン: これは, H. L. Goering 等, J. Am. Chem. Soc., 1961, 83, 1391, に従って調製される。

【0104】

【化53】



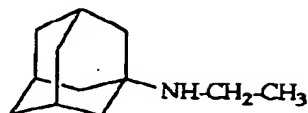
(12) N-エチル-1-アダマンチルアミン: これ

37

は、V.L.Narayanan 等、J. Med. Chem., 1972, 15, 44
3. に従って調製される。

【0105】

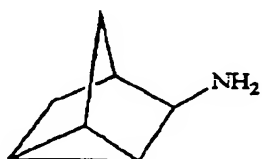
【化54】



(13) トリシクロ [2. 2. 1. 0^{2,6}] ヘプタン-
3-イルアミン：これは、G.Muller等、Chem. Ber., 19 10
65, 98, 1097. に従って調製される。

【0106】

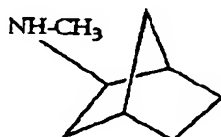
【化55】



(14) N-メチル-エキソ-ビシクロ [2. 2. 1]
ヘプタン-2-イルアミン：これは、W.G.Kabalka 等、 20
Synth. Commun., 1991, 20, 231. に従って調製され
る。

【0107】

【化56】



アミンR₃ NH₂ は商業的に入手可能であるか、公知の 30
方法によって調製される。

【0108】酸塩化物R₂ COCl は商業的に入手可能
であるか、対応する酸から公知の方法によって調製され
る。

【0109】イソシアネートR₂ -N=C=Oは商業的
に入手可能であるか、対応するアミンから（ホスゲンと
の反応）、或いは対応する酸から（Curtius 転移）公知
の方法によって調製される。

【0110】本発明に従った化合物は、生化学的試験に
付される。

【0111】化合物（I）及び適切な場合はそれらの塩
は、Devane等、Molecular Pharmacology, 1988, 34, 60
5-613 に開示された実験条件下で行なわれる試験におい
て、in vivoでカンナビノイドレセプターに良好な親和
性を示した。

【0112】また、本発明に従った化合物は、電氣的に
刺激され、単離された器官の標本に存在するカンナビノ
イドレセプターに対しても親和性を有する。これらの試
験は、Roselt等、Acta Physiologica, Scandinavia, 19
75, 94, 142-144 及びNicolau 等、Arch. Int. Pharmac 50

38

odyn., 1978, 236, 131-136 に従って、モルモットの回
腸及びマウスの精管で行なわれる。

【0113】本発明に従った化合物は、一般に投与量単
位で投与される。

【0114】前記投与量単位は、好ましくは、活性成分
が薬学的賦形剤と混合された薬学的組成物で処方され
る。

【0115】従って、他のその特徴にしたがって、本発
明は、式（I）の化合物、及び薬学的に許容されるその
塩の1つが活性成分として存在する薬学的組成物に関す
る。

【0116】上記式（I）の化合物及び薬学的に許容さ
れるそれらの塩が、治療される哺乳動物の体重1キログ
ラム当たり0. 01から100mgの日用量、好ましく
は2. 5から50mg/kgの日用量で使用される。ヒ
トにおいては、投与量は、治療を受ける者の年齢、或い
は治療の方法、即ち予防又は治療に依存して、好ましく
は1日当たり0. 5から4000mg、より好ましくは
2. 5から1000mgまで変化する。

【0117】経口、舌下、皮下、筋肉内、静脈内、経
皮、局所、又は直腸投与に対する本発明の薬学的組成物
において、活性成分は、従来の薬学的担体と混合された
投与単位形態で動物及びヒトに投与され得る。適切な投
与単位形態には、錠剤、ゼラチンカプセル、粉末、顆
粒、及び経口摂取できる溶液或いは懸濁液のような経口
投与のための形態、舌下及び舌下錠投与のための形態、皮
下、筋肉内、静脈内、鼻腔内、或いは眼内投与のための
形態、並びに直腸投与の形態が含まれる。

【0118】本発明の薬学的組成物において、活性成分
は、一般に投与量単位当たり0. 5から1000mg、
好ましくは1から2000mgの前記活性成分を含有し
た投与量単位として処方される。

【0119】錠剤の形態で固体組成物を調製する場合、
主な活性成分は、ゼラチン、澱粉、ラクトース、ステア
リン酸マグネシウム、タルク、アラビアゴム等の薬学的
賦形剤と混合される。錠剤は、蔗糖又は他の適切な基質
でコーティングされ得るか、さもなければ、錠剤は活性
を持続あるいは遅延させるように、及び連続的に決めら
れた量の活性成分を放出するように処理され得る。

40 【0120】ゼラチンカプセルの形態での製剤は、活性
成分を希釈剤と混合し、得られた混合物を軟質又は硬質
ゼラチンカプセルに注入する。

【0121】シロップ又はエリキシルの形態の製剤は、
好ましくは、カロリーのない甘味料、防腐剤としてのメ
チルパラベン及びプロピルパラベン、着香剤、並びに適
切な着色剤と共に活性成分を含有し得る。

【0122】水分散性の粉末又は顆粒は、分散剤或いは
湿潤剤、又はポリビニルピロリドンのような懸濁剤と、
及び甘味料或いは味矯正剤とも混合された活性成分を含
有する。

39

【0123】直腸投与は、例えばココアバター又はプロピレングリコールのような腸内温度で融けるバインダーで調製された坐薬を使用して行なわれる。

【0124】非経口、鼻腔内又は眼内投与は、薬理学的に適切な分散剤及び／又は湿潤剤、例えばプロピレングリコール又はブチレングリコールを含有する水性懸濁液、等張の生理食塩水溶液、又は無菌で注射可能な溶液を使用して行なわれる。

【0125】吸入による投与は、例えば、トリクロロフルオロメタン、ジクロロテトラフルオロエタン、又は生物学的に適合した他の噴射剤ガスと共にソルビタントリオレート又はオレイン酸を含有するエアロゾルを用いて行なわれる。

【0126】活性成分はまた、もし適切であれば1以上の担体又は添加物と共にマイクロカプセルとしても処方され得る。

【0127】活性成分はまた、例えば α -、 β -又は γ -デキストリン、2-ヒドロキシプロピル- β -サイクロデキストリン、又はメチル- β -サイクロデキストリンのようなサイクロデキストリンとの複合体の形態でも調製され得る。

【0128】本方法で処方された式(1)の化合物は、免疫調節、片頭痛、喘息、癲癇、緑内障、パーキンソン病、運動障害、神経障害、記憶及び胸腺障害、嘔吐、虚血、苦悶、起立性低血圧、又は心不全の治療に使用され得る。

【0129】以下の例は、本発明を例示するが、制限を意味するものではない。

【0130】生成物の融点、又は分解点(m. p.)は、キャピラリー中でTottoliの装置で測定された。

【0131】光学活性アミンのエナンチオマー過剰率(enantiomeric excess: e. e.)は、J. Org. Chem., 1969, 34, 2543,に従って、S(+)-モッシャーの酸(Mosher's acid)の塩化物との反応の後、 ^{19}F NMRで決定した。

【0132】比旋光度(optical rotations: $[\alpha]_D^{20}$)は、 $c=1$ でエタノール中で測定した。

【0133】

【実施例】

調製

A. アミン NHR_1R_2

1. (1R, 2S-エンド) - (+) - ビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-2-イルアミン
(1R, 2S-エンド) - (-) - ビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-2-カルボン酸をTetrahedron Letters, 1985, 26, 3095に従って調製した。

【0134】次に、J. Org. Chem., 1961, 26, 3511に従って行なわれるCurtius反応によって該カルボン酸を対応する(1R, 2S-エンド) - (+) - アミンに変換した。

40

【0135】

$[\alpha]_D^{20} = +13.4^\circ$ ($c=1$, EtOH)

e. e. >95%, $\delta(\text{CF}_3) = 6.67$ ppm ($\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ を基準にした)

2. (1R, 2R-エキソ) - (-) - ビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-2-イルアミン

先の例で調製した(1R, 2S-エンド) - (-) - ビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-2-カルボン酸をJ. Am. Chem. Soc., 1983, 105, 950に従って(1R, 2R-エキソ) - (-) 異性体に変換し、次いで先の例で示したように対応する(1R, 2R-エキソ) - (-) - アミンに変換した。

【0136】

$[\alpha]_D^{20} = -17.7^\circ$ ($c=1$, EtOH)

e. e. >94%, (上記と同様に決定した。 $\delta(\text{CF}_3) = 6.81$ ppm)

3. (1S, 2R-エンド) - (-) - ビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-2-イルアミン

(1S, 2R-エンド) - (+) - ビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-2-カルボン酸をTetrahedron Letters, 1989, 30, 5595に従って調製し、次いで先に説明したように対応する(1S, 2R-エンド) - (-) - アミンに変換した。

【0137】e. e. >95%, (上記と同様に決定した。 $\delta(\text{CF}_3) = 6.62$ ppm)

4. (1S, 2S-エキソ) - (+) - ビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-2-イルアミン

先の例で調製した(1S, 2R-エンド) - (+) - 酸を、J. Am. Chem. Soc., 1983, 105, 950に従って(1S, 2S-エキソ) - (+) - 異性体に変換した。次にこれを先に説明したように対応する(1S, 2S-エキソ) - (+) - アミンに変換した。

【0138】e. e. >94%, (上記と同様に決定した。 $\delta(\text{CF}_3) = 6.91$ ppm)

5. エキソ-3-クロロビシクロ [3. 2. 1] オクタ-3-エニル-2-アミン

0.4gの P_2O_5 を、6.1gの、J. Chem. Soc. Perkin Trans. II, 1984, 119に従って得られたエキソ-3-クロロ-2-アジドビシクロ [3. 2. 1] オクタ-3-エンの600mlエタノール及び60mlのクロロホルム溶液に加えた。4バール(bar)、室温においてアジド基が消失するまで、水素化をパール(Parr)の装置中で行なった。セライトで濾過した後、反応混合物をエバポレートし、残渣をエタノール/ CHCl_3 混合物から再結晶し、0.49gの所望のアミンの塩酸塩を得た。

【0139】M. p. >240°C

6. N-エチル-エキソ-ビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-2-イルアミン

6. 1. N-アセチル-エキソ-ビシクロ [2. 2.

41

1) ヘプタン-2-イルアミン

3. 50mlの塩化アセチルを含む10ml CH_2Cl_2 溶液を、 0°C に冷やした5.00gのエキソ-ビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-2-イルアミン及び6.90mlのトリエチルアミンを含む50ml CH_2Cl_2 溶液に滴下した。室温で16時間攪拌した後、混合物を100mlの水水にあげ、有機層を分離し、5% HCl 水溶液、水、次いで飽和 NaCl 水溶液で洗浄した。 MgSO_4 で乾燥した後、溶媒をエバポレートし、5.80gの所望のアセトアミドを得た。

【0140】M. p. = 128°C

6. 2. N-エチル-エキソ-ビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-2-イルアミン

5. 10gの上記の誘導体を含む30mlのTHF溶液を、 0°C に冷やした2.18gの LiAlH_4 を含む30ml THF懸濁液に滴下し、次いで混合物を8時間還流した。これを、2.2mlの水、次いで2.2mlの15% NaOH 水溶液、次いで7.5mlの水で、 0°C において加水分解した。15分攪拌した後、沈殿物を濾別し、該沈殿物をTHFで洗浄した。濾液をエバポレートし、次に残渣を50mlのエチルエーテルに取った。このエーテル溶液を5% HCl で抽出し、得られた水層を30% NaOH で中和し、次にエチルエーテルで抽出した。該エーテル溶液を飽和 NaCl 水溶液で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥し、エバポレートした後、3.82gの淡黄色の液体を得た。このものをエチルエーテルに溶解し、 HCl ガスの無水エチルエーテル溶液で処理し、白色結晶を得た。このものを濾別し、エチルエーテルで洗浄し、真空下で乾燥して、4.16gの所望のアミンの塩酸塩を得た。

【0141】M. p. = 145°C (分解)

7. N-(n-プロピル)-エキソ-ビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-2-イルアミン

7. 1. N-プロピオニル-エキソ-ビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-2-イルアミン
このアミドは、塩化アセチルの代わりに塩化プロピオニルを使用して上記例6で説明したN-アセチル類似体と同様の方法で得られた。

【0142】7. 2. N-(n-プロピル)-エキソ-ビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-2-イルアミン
このアミンは、前述の例で説明したN-エチル類似体と同様の方法で、上記のアミドから出発して得られる。 $\text{Et}_2\text{O}/i\text{Pr}_2\text{O}$ 混合物中において、 $\text{HCl}/\text{Et}_2\text{O}$ で塩にし、所望のアミンの塩酸塩を得た。

【0143】M. p. = 230°C (分解)8. ビシクロ [3. 3. 1] ノナン-9-イルアミン
8. 1. ビシクロ [3. 3. 1] ノナン-9-オン オキム

1. 83gのヒドロキシルアミン塩酸塩及び酢酸ナトリウムを含む22ml水溶液を、2.43gのビシクロ

42

[3. 3. 1] ノナン-9-オンを含むメタノール溶液に滴下し、混合物を24時間還流した。冷却した後、該混合物をエチルエーテルで抽出し、有機層を飽和 NaCl 水溶液、5% Na_2CO_3 水溶液、次いで水で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥し、エバポレートして3.00gのオキシムを得た。

【0144】M. p. = 151°C

8. 2. ビシクロ [3. 3. 1] ノナン-9-イルアミン
0.20gの PtO_2 を、1.00gのオキシムを含む250mlエタノール及び4ml CHCl_3 溶液に加えた。6バル、室温でバルの装置において水素化を18時間行なった。セライトで濾過した後、溶媒をエバポレートして除き、残渣をエタノール/ヘプタン混合物から結晶化して0.55gの所望のアミンの塩酸塩を得た。

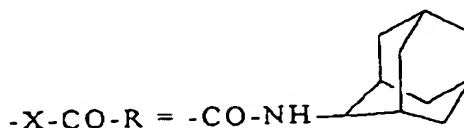
【0145】M. p. $> 240^\circ\text{C}$

例1

N-(2-アダマンチル)-1-(2,4-ジクロロフェニル)-5-(4-クロロフェニル)-1H-ピラゾール-3-カルボサミド

【0146】

【化57】

(I): $w_2, w_4 = \text{Cl}; g_4 = \text{Cl}; R_4 = \text{H}$;

A) 4-クロロベンゾイルピルビン酸メチルのナトリウム塩

12gのナトリウムを250mlの無水メタノールに溶解した。次に、温度を 10°C 以下に保ちながら64.6mlの4-クロロアセトフェノン及び67.1mlのシユウ酸ジエチルの混合物を含む600mlのメタノールを加えた。次に反応混合物を室温で3時間攪拌し、この後1リットルの乾燥エーテルを加えた。20分間攪拌を継続し、混合物を濾過した。沈殿物をエーテルで洗浄し、真空下に乾燥して74.6gの所望のナトリウム塩を得た。

B) 1-(2,4-ジクロロフェニル)-5-(4-クロロフェニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸メチル

26.3gの上記で得られたナトリウム塩及び23.5gの2,4-ジクロロフェニルヒドラジン塩酸塩を含む250ml酢酸懸濁液を4時間還流した。冷却後、混合物を250gの水にあげ、得られた結晶を濾別し、水で洗浄し、真空下に乾燥して、26.3gのエステルを得た。

【0147】M. p. = 167°C

C) 1-(2,4-ジクロロフェニル)-5-(4-ク

43

クロフェニル) - 1H-ピラゾール-3-カルボン酸
3. 70gのKOHを含む35ml水溶液を、上で得られたエステル10.0gを含む35mlメタノール溶液に加えた。混合物を4時間還流し、室温まで冷却し、100mlの水にあげ、次いで5% HCl水溶液で中和した。得られた結晶を濾別し、水、次いでペンタンで洗浄し、真空下に乾燥して9.50gの酸を得た。

【0148】M. p. = 185°C

D) 1-(2,4-ジクロロフェニル)-5-(4-クロロフェニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸塩化物

5.8mlの塩化チオニルを、上で得られた酸の9.50gを含む100mlトルエン懸濁液に加え、混合物を3時間還流した。次に溶媒をエバポレートして除き、続いて残渣を50mlのトルエンに取り、溶媒を再度エバポレートして除いて(この手順を2回繰り返した。)、8.28gの酸塩化物を得た。

E) N-(2-アダマンチル)-1-(2,4-ジクロロフェニル)-5-(4-クロロフェニル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

上で得られた酸塩化物の0.50gを含む10mlのCH₂Cl₂溶液を、0°Cに冷却した0.30gのアダマンタン-2-アミン塩酸塩及び0.41mlのトリエチルアミンを含む10mlのCH₂Cl₂溶液に滴下した。続いて混合物を室温で16時間攪拌し、次に30mlの水にあげた。混合物をCH₂Cl₂で抽出し、有機層を、5% HCl水溶液、水、5% Na₂CO₃水溶液、次いで飽和NaCl水溶液で順次洗浄した。MgSO₄で乾燥し、溶媒をエバポレートした後、粗生成物を熱ベンゼンから結晶化し、0.32gの白色結晶を得た。

【0149】M. p. = 203°C

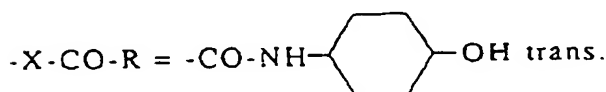
例2

N-(trans-4-ヒドロキシシクロヘキシル)-1-(2,4-ジクロロフェニル)-5-(4-クロロフェニル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

【0150】

【化58】

(I): w₂, w₄ = Cl; g₄ = Cl; R₄ = H;



44

A) trans-4-トリメチルシリルオキシシクロヘキシルアミン

1. 85mlのクロロトリメチルシランを含むCH₂Cl₂溶液を、0°Cに冷却した2.0gのtrans-4-ヒドロキシシクロヘキシルアミン塩酸塩及び4.05mlのトリエチルアミンを含む20mlのCH₂Cl₂溶液に滴下した。室温で16時間攪拌した後、混合物を水で加水分解し、抽出した。有機層を水、5% Na₂CO₃水溶液、飽和NaCl水溶液で順次洗浄した。MgSO₄で乾燥し、溶媒をエバポレートした後、1.43gのアミン(無色の液体)を得た。

B) N-(trans-4-ヒドロキシシクロヘキシル)-1-(2,4-ジクロロフェニル)-5-(4-クロロフェニル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

例1D)に従って上で調製された酸塩化物の0.60gを含む10mlのCH₂Cl₂溶液を、0°Cに冷却した0.35gのtrans-4-トリメチルシリルオキシシクロヘキシルアミン及び0.32mlのトリエチルアミンを含む10mlのCH₂Cl₂溶液に滴下した。室温で16時間攪拌した後、混合物を氷水にあげCH₂Cl₂で抽出した。有機層を5% HCl及び飽和NaCl水溶液で順次洗浄し、MgSO₄で乾燥し、エバポレートした。粗生成物を15mlのTHFに溶解し、15mlの5% HClをこの溶液に加え、混合物を1時間攪拌した。次に、これをエーテルで抽出し、抽出物を水で洗浄し、MgSO₄で乾燥し、エバポレートし、CH₃OHから結晶化して、0.20gの所望のピラゾールを得た。

【0151】M. p. = 209°C

以下の表IからXIIに記載した化合物を、以下の表Aに示した酸又はエステル誘導体から上記の例1の手順によって調製した。

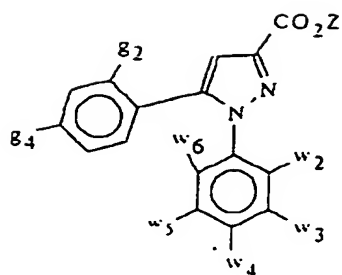
【0152】


【表1】

45

46

表A

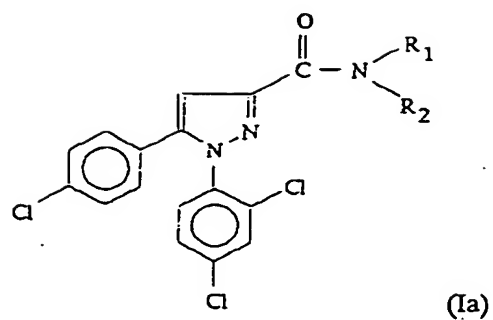


w ₂	w ₃	w ₄	w ₅	w ₆	g ₂	g ₄	F; °C Z = H	F; °C Z = CH ₃
H	H	CH ₃	H	H	H	Cl	185	98
H	Cl	Cl	H	H	H	Cl	162	147
H	Cl	Cl	H	H	H	CH ₃	188	145
Cl	H	H	Cl	H	H	CH ₃	232	132
Cl	H	H	Cl	H	H	CF ₃	214	179
Cl	Cl	H	H	H	H	CH ₃	214	101
H	H	CH ₃	H	H	Cl	Cl	188	102
H	H	Cl	H	H	Cl	Cl	224	118
H	H	OCH ₃	H	H	H	Cl	168	-
Cl	H	Cl	H	Cl	H	Cl	255	214
Cl	H	Cl	H	H	H		115	138
Cl	H	Cl	H	H	H	Br	188	177
H	H	NO ₂	H	H	H	CH ₃	106	166

【0153】

【表2】

表 I




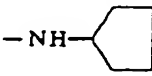
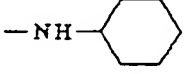
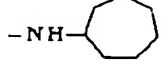
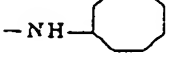
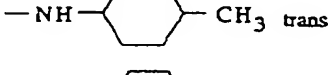
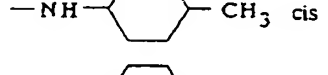
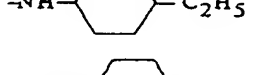
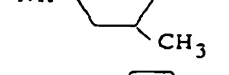
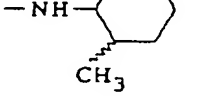
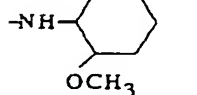
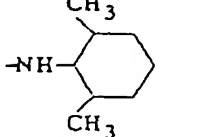
例 No.	$ \begin{array}{c} \text{R}_1 \\ \diagup \\ \text{--- N ---} \\ \diagdown \\ \text{R}_2 \end{array} $	F; °C 又は $[\alpha]_D^{20}$	塩
3	$\text{---NH---(CH}_2\text{)}_2\text{---CH}_3$	100	
4	$ \begin{array}{c} \text{H} \\ \\ \text{---NH---(CH}_2\text{)}_2\text{---C---} \\ \\ \text{C}_6\text{H}_5 \end{array} $	102	
5	$\text{---NH---(CH}_2\text{)}_3\text{---C}_6\text{H}_5$	60	
6	$\text{---NH---(CH}_2\text{)}_4\text{---CH}_3$	97	
7	$ \begin{array}{c} \text{H} \\ \\ \text{---NH---C---CH}_3 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array} $	152	
8	$ \begin{array}{c} \text{C}_5\text{H}_{11} \\ \diagup \\ \text{--- N ---} \\ \diagdown \\ \text{C}_5\text{H}_{11} \end{array} $	(1)	
9	---NH--- 	152	

表 1 (続き 1)

例 No.	$\begin{array}{c} R_1 \\ \\ -N \\ \\ R_2 \end{array}$	F; °C 又は [α] _D ²⁰ 塩
10		148
11		162
12		83
13		132
14		186
15		165
16		134
17		144
18		174
19		188
20		120

【0155】

【表 4】

表 1 (続き 2)

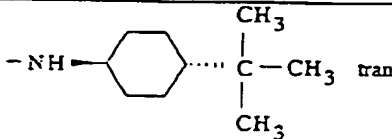
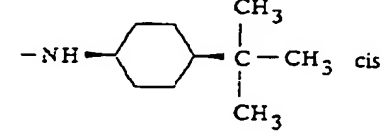
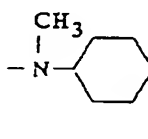
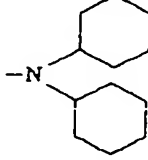
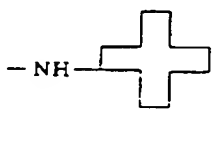
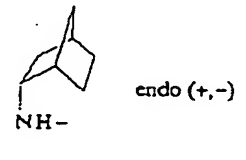
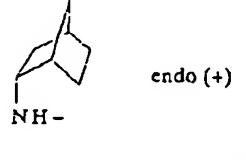
例 No.	$\begin{array}{c} R_1 \\ \\ -N \\ \\ R_2 \end{array}$	F; °C 又は [α] _D ²⁰ 塩
21		208
22		81
23		122
24		188
25		194
26		190
27		183 + 14,1°

表 I (続き 3)


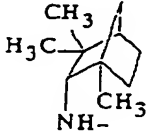

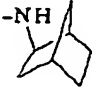
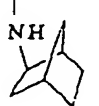
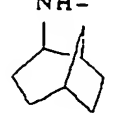
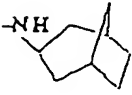
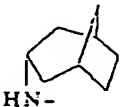
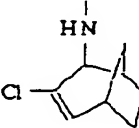
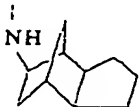
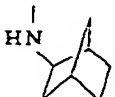
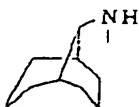
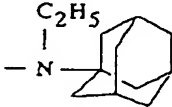
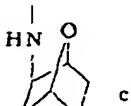
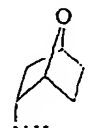
例 No.	$\begin{array}{c} R_1 \\ \\ -N \\ \\ R_2 \end{array}$	F; °C 又は [α] _D ²⁰ 塩
28	 NH- endo (-)	182 - 14,1°
29	 NH- endo	178
30	 NH- exo (+,-)	191
31	 -NH exo (+)	185 + 10,2°
32	 NH- exo (-)	184 - 10,6°
33	 NH- exo	170
34	 -NH exo	198

表 I (続き 4)

例 No.	$\begin{array}{c} R_1 \\ \\ -N \\ \\ R_2 \end{array}$	F; °C 又は [α] _D ²⁰ 塩
35	 endo	182
36	 exo	188
37		141
38		197
39		209
40		164
41	 endo	184
42	 exo	180

【0158】

【表7】

表 I (続き 5)


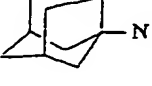
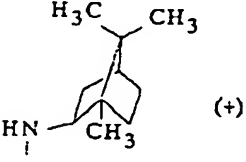
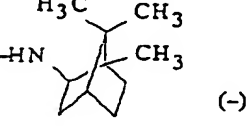
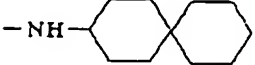
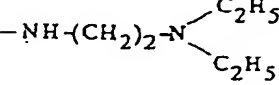
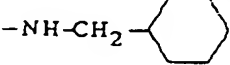
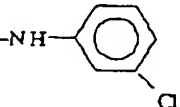
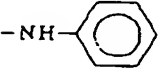
例 No.	$\begin{array}{c} \text{R}_1 \\ \\ -\text{N} \\ \\ \text{R}_2 \end{array}$	F; °C 又は [α] _D ²⁰ 塩
43		233
44		220
45		156 +11,7°
46		151 -61,6°
47		168
48		108
49		161
50		154
51		112

表 1 (続き 6)

例 No.	$\begin{array}{c} R_1 \\ \\ -N \\ \\ R_2 \end{array}$	F; °C 又は [α] _D ²⁰ 塩
52	$-NH-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_3$	159
53	$-NH-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$	149
54	$-NH-(\text{CH}_2)_2-\text{C}_6\text{H}_5$	125
55	$-NH-\text{CH}_2-\text{C}_{10}\text{H}_{16}$	220
56	$-NH-\text{CH}_2-\text{C}_4\text{H}_7\text{O}$	118
57	$-NH-(\text{CH}_2)_2-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{C}_4\text{H}_4$	158
58	$-NH-(\text{CH}_2)_2-\text{C}_5\text{H}_4\text{N}$	234 HCl
59	$-NH-\text{CH}_2-\text{C}_8\text{H}_6\text{N}$	96
60	$-N(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{C}_8\text{H}_6\text{N}$	95

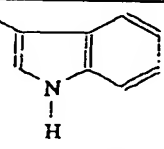
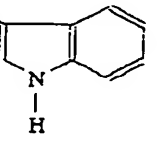







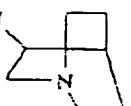
【0160】

【表9】

61

62

表 I (続き 7)

例 No.	$\begin{array}{c} R_1 \\ \\ -N \\ \\ R_2 \end{array}$	F; °C 又は [α] _D ²⁰ 塩
61	$-NH-(CH_2)_2-$ 	179
62	$\begin{array}{c} -N-(CH_2)_2- \\ \\ CH_3 \end{array}$ 	172
63	$-NH-N-$ 	215 (déc) HCl
64	$-NH-N-$ 	184
65	$-NH-N-$ 	195 (déc) HCl
66	$-NH-N-$ 	158
67	$-NH-$  $N-CH_2-$ 	147
68	$HN-$ 	186
69	$HN-$ 	205 HCl

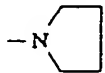
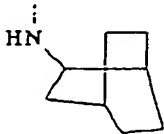
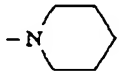
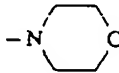
【0161】

【表10】

63

64

表 I (続き 8)

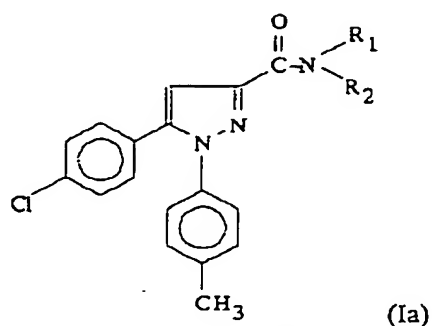
例 No.	$\begin{array}{c} \text{R}_1 \\ \diagup \\ -\text{N} \\ \diagdown \\ \text{R}_2 \end{array}$	F; °C 又は [α] _D ²⁰ 塩
70		136
71		208
72		162
73		139

(1) 例8の化合物のNMRスペクトル; (200MHz、DMSO-d₆) : 0.74 (3H, t, J=5Hz, CH₃) ; 0.91 (3H, t, J=5Hz, CH₃) ; 1.41-1.69 (12H, m, 6CH₂) ; 3.43 (2H, t, NCH₂) ; 3.66 (2H, s, NCH₂) ; 7.06 (1H, s, Hピラゾール) ; 7.29 (2H, d, J=8Hz, Har) ; 7.49 (2H, d, J=8Hz, Har) ; 7.62-7.77 (2H, m, Har) ; 7.92 (1H, d, J=2Hz, Har) .

【0162】

【表11】

表 I I

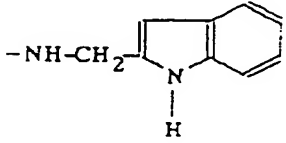
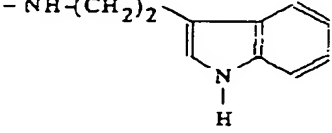
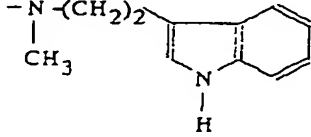
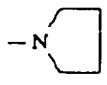


例 No.	$\begin{array}{c} \text{R}_1 \\ \diagup \\ -\text{N} \\ \diagdown \\ \text{R}_2 \end{array}$	F; °C
74	-NH-(CH ₂) ₂ -CH ₃	95

【0163】

【表12】

表 I I (続 き)

例 No.	$\begin{array}{c} \text{R}_1 \\ \diagup \\ -\text{N} \\ \diagdown \\ \text{R}_2 \end{array}$	F; °C
75	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{NH}-\text{CH} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	114
76	$\begin{array}{c} \text{C}_5\text{H}_{11} \\ \diagup \\ -\text{N} \\ \diagdown \\ \text{C}_5\text{H}_{11} \end{array}$	59
77	$-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{N} \begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \begin{array}{c} \text{H} \\ \text{H} \end{array}$ 	175
78	$-\text{NH}-(\text{CH}_2)_2-\text{N} \begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \begin{array}{c} \text{H} \\ \text{H} \end{array}$ 	178
79	$\begin{array}{c} -\text{N}-(\text{CH}_2)_2- \\ \\ \text{CH}_3 \end{array} \text{N} \begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \begin{array}{c} \text{H} \\ \text{H} \end{array}$ 	175
80	$-\text{N} \begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array}$ 	147

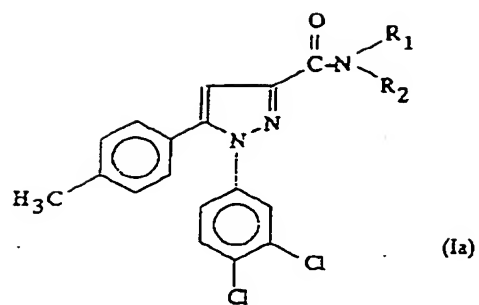
【 0 1 6 4 】

【 表 1 3 】

67

68

表III

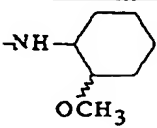
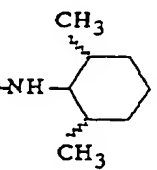
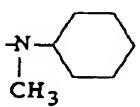
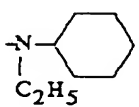
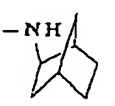
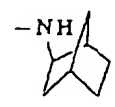
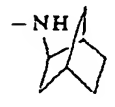
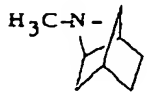
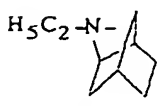


例 No.	$\begin{array}{c} R_1 \\ \\ -N \\ \\ R_2 \end{array}$	F; °C
81		144
82	 trans	165
83	 cis	143
84		155
85		153
86		129

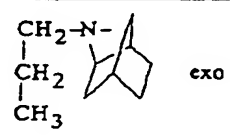
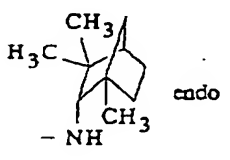
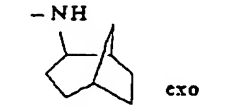
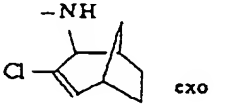
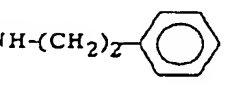
【0165】

【表14】

表III (続き 1)

Example n°	$ \begin{array}{c} R_1 \\ \diagup \\ -N \\ \diagdown \\ R_2 \end{array} $	F; °C
87		140
88		148
89		137
90	 cis + trans	63
91	 exo (+, -)	156
92	 exo (-)	149 - 15,1°
93	 exo (+)	149 + 15,1°
94	 exo	(2)
95	 exo	48

表III (続き 2)

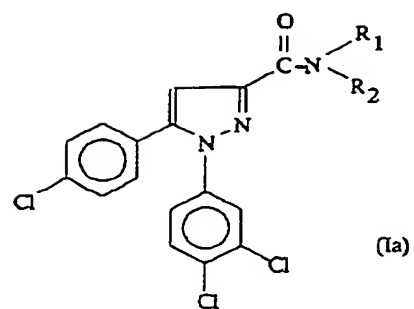
例 No.	$\begin{array}{c} \text{R}_1 \\ \\ -\text{N} \\ \\ \text{R}_2 \end{array}$	F; °C
96		57
97		157
98		168
99		156
100		112

(2) 例 94 の化合物の NMR スペクトル ; (200MHz、DMSO-d₆) : 1. 14-1. 80 (10H, m, ノルボルニル) ; 2. 34 (3H, s, CH₃トリル) ; 3. 12 (3H, s b, NCH₃) ; 4. 40 (1H, t, N-CHノルボルニル) ; 6. 90 (1H, s, Hピラゾール) ; 7. 23-7. 31 (2H, m, Har) ; 7. 71-7. 77 (5H, m, Har) .
 【0167】 【表16】

73

74

表 I V



例 No.	$\begin{array}{c} \text{R}_1 \\ \\ -\text{N} \\ \\ \text{R}_2 \end{array}$	F; °C
101		154
102		149
103		136
104		165
105		134

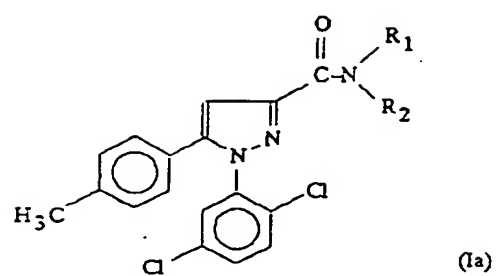
【0168】

【表17】

75

76

表 V



例 No.	$\begin{array}{c} \text{R}_1 \\ \diagup \\ \text{---N} \\ \diagdown \\ \text{R}_2 \end{array}$	F; °C
106		205
107		175
108		214
109		240
110		124
111		124

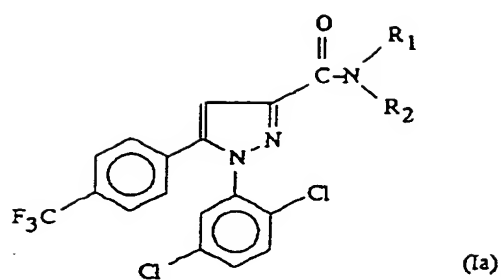
【0169】

【表18】

77

78

表 V I

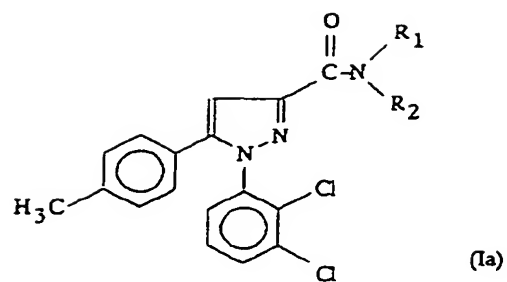


例 No.	$\begin{array}{c} R_1 \\ \\ -N- \\ \\ R_2 \end{array}$	F; °C
112	 exo	215
113	 exo	55
114	 -NH	168

【0170】

【表19】

表VII



例 No.	$\begin{array}{c} \text{R}_1 \\ \diagup \\ \text{---N} \\ \diagdown \\ \text{R}_2 \end{array}$	F; °C
115		193
116		168
117		152
118		216
119		154
120		102

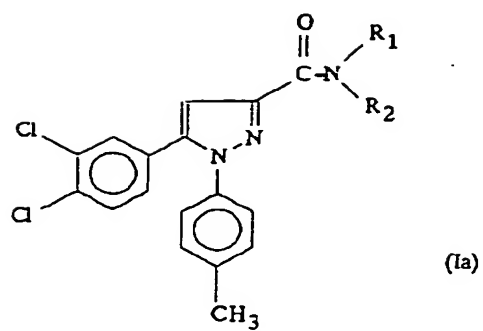
【0171】

【表20】

81

82

表VIII

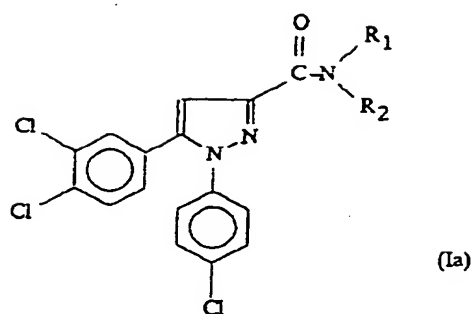


例 No.	$\begin{array}{c} \text{R}_1 \\ \diagup \\ \text{---N} \\ \diagdown \\ \text{R}_2 \end{array}$	F; °C
121		146
122		115
123		119
124		115
125		112

【0172】

【表21】

表 I X

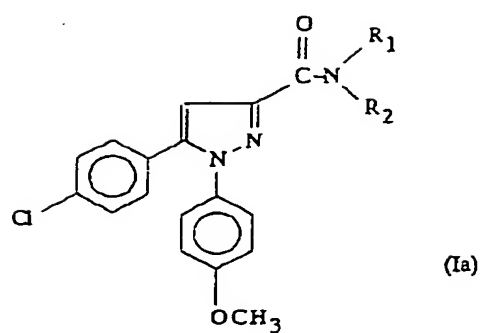


例 No.	$ \begin{array}{c} R_1 \\ \diagup \\ -N- \\ \diagdown \\ R_2 \end{array} $	F; °C
126		150
127		142
128		159
129		108

【0173】

30 【表22】

表 X



例 No.	$ \begin{array}{c} R_1 \\ \diagup \\ -N \\ \diagdown \\ R_2 \end{array} $	F; °C
130	$-NH-(CH_2)_2-CH_3$	144
131	$ \begin{array}{c} CH_3 \\ \\ -NH-CH \\ \\ CH_3 \end{array} $	115
132	$-NH-$ (cyclohexyl)	123
133	$ \begin{array}{c} \text{---} N \text{---} \\ \\ CH_3 \end{array} $ (cyclohexyl)	108
134	$-NH-$ (cyclohexyl-2-yl) CH ₃ (wedge bond)	120
135	$ \begin{array}{c} \\ HN \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{Bicyclic} \end{array} $ exo	169
136	$ \begin{array}{c} CH_3 \\ \\ -N \text{---} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{Bicyclic} \end{array} $ exo	68

87

88

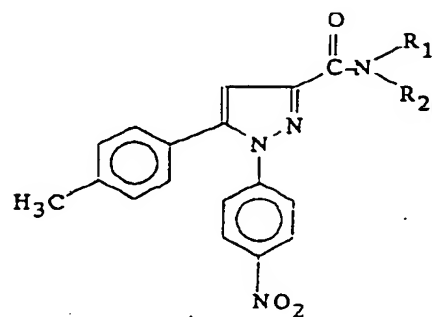
表 X (続き)

例 No.	$\begin{array}{c} \text{R}_1 \\ \\ -\text{N} \\ \\ \text{R}_2 \end{array}$	F; °C
137	$\begin{array}{c} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \\ -\text{N} \\ \\ \text{exo} \end{array}$	58
138	$\begin{array}{c} \text{NH} \\ \\ \text{exo} \end{array}$	182
139	$\begin{array}{c} \text{N} \\ \\ \text{exo} \end{array}$	152

【0175】

【表24】

表 X I

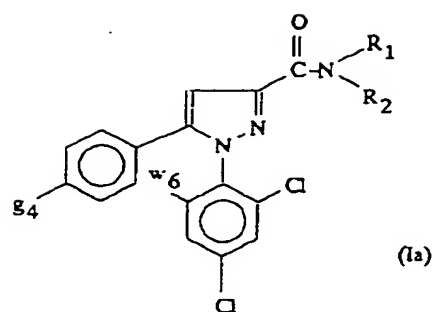


例 No.	$\begin{array}{c} \text{R}_1 \\ \\ -\text{N} \\ \\ \text{R}_2 \end{array}$	F; °C
140	$\begin{array}{c} \text{HN} \\ \\ \text{exo} \end{array}$	260
141	$\begin{array}{c} \text{HN} \\ \\ \text{exo} \end{array}$	191
142	$\begin{array}{c} \text{HN} \\ \\ \text{exo} \end{array}$	182

【0176】

50 【表25】

表XII

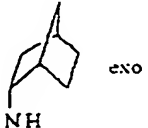
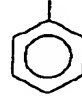
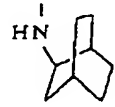

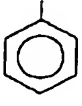


例 No.	$\begin{array}{c} R_1 \\ \\ -N \\ \\ R_2 \end{array}$	g ₄	w ₆	F; °C
143	$-NH-(CH_2)_3-$	Br	H	130
144	$-NH-$	Cl	Cl	224
145	$-NH-$	Br	H	148
146	$-NH-$	Cl	Cl	245
147	$-NH-$	Br	H	206
148	 exo	Cl	Cl	231
149	 exo	Br	H	201

【0177】

【表26】

表XII (続き)

例 No.	$\begin{array}{c} R_1 \\ \\ -N \\ \\ R_2 \end{array}$	E_4	w_6	$F; ^\circ C$
150			H	165
151		Br	H	209
152			H	204

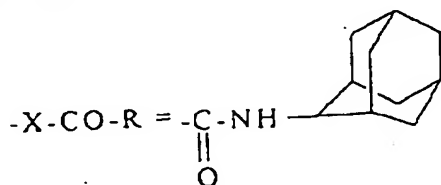
例 153

N-(2-アダマンチル)-1-(2,4-ジクロロフェニル)-4-メチル-5-(4-クロロフェニル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

【0178】

【化59】

(I) : $E_4 = Cl; w_2, w_4 = Cl; R_4 = CH_3;$



A) 2,4-ジオキソ-(4-クロロフェニル)-酪酸エチルのリチウム塩

ヘキサメチルジシラザンのリチウム塩を含む1.0MのTHF溶液60mlを240mlの無水エーテルに導入した。混合物を-78℃に冷却し、10.12gの4-クロロプロピオフェノンを含む50mlエーテル溶液を滴下した。-78℃で30分攪拌した後、9.16mlのシュウ酸ジエチルを含む50mlのエーテル溶液を迅速に加え、次いで温度を上昇させ、混合物を室温で5時

間攪拌した。生成した淡黄色の結晶を濾過し、エーテルで洗浄し、真空中に乾燥して6.32gの所望の塩を得た。

B) 1-(2,4-ジクロロフェニル)-4-メチル-5-(4-クロロフェニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチル

このエステルは、上で得られたリチウム塩から例1B)と同様の方法によって得られ、イソプロピルエーテルから再結晶によって精製される。

【0179】M. p. = 105℃

C) 化合物153

このアミドは、上述のエステルを酸塩化物に変換し、該塩化物をアダマンタン-2-アミンと反応し、イソプロピルエーテルからの再結晶で精製することによって、例1C)、1D)、及び1E)と同様の方法で上記エステルから得られる。

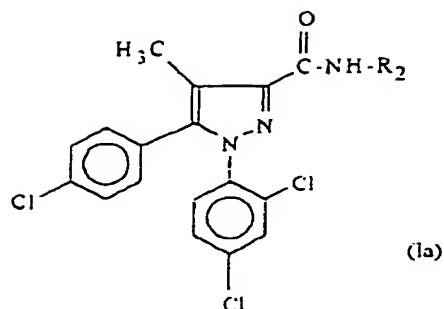
【0180】M. p. = 190℃

以下の表XIIIに記載したアミンは、上記の例153の手順で調製される。

【0181】

【表27】

表XIII



例 No.	NH-R ₂	F: °C
154		78
155		85
156		148
157		155
158		201

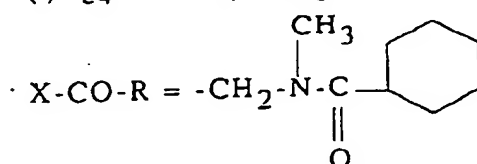
例 159

N-[1-(パラトリル)-5-(4-クロロフェニル)-1H-ピラゾール-3-イルメチル]-N-メチルシクロヘキシルカルボキサミド

【0182】

【化60】

(I): g₄ = Cl; w₄ = CH₃; R₄ = H;



A) N-メチル-1-(p-トリル)-5-(4-クロロフェニル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド
0.50gの1-(4-メチルフェニル)-5-(4-クロロフェニル)ピラゾール-3-カルボン酸塩化物を含む5mlのCH₂Cl₂溶液を、100mlのメチルアミンの33%エタノール溶液に滴下した。2時間室温

で攪拌した後、混合物を真空下に濃縮し、残渣を5%Na₂CO₃+AcOEtの混合物に取った。有機層をデカンテーションし、飽和NaCl水溶液で洗浄し、MgSO₄で乾燥し、溶媒をエバポレートして除去した。残渣をイソプロピルエーテルに取り、得られた結晶を濾別し、真空下に乾燥して、0.44gの所望のアミドを得た。

【0183】M. p. = 138°C

B) N-メチル-1-(p-トリル)-5-(4-クロロフェニル)-1H-ピラゾール-3-イル]メチルアミン

8.76gの上で得られたアミンを含む25mlの無水THF溶液を、BH₃の1.0MTHF溶液75mlに0から5°Cの間の温度で滴下した。反応混合物を室温に戻した後、これを16時間還流した。次に、18mlの6N HClを氷浴で冷却しながら加えた。混合物を1時間半室温で攪拌し、次いでTHFを留去し、残渣を真空下に濃縮した。次に、反応混合物を、NaOHのペレ

95

ットでpH9~10のアルカリ性にした。酢酸エチルで抽出し、抽出物をMgSO₄で乾燥した。溶媒をエバポレートして除き、得られた粗生成物を、溶出液としてCH₂Cl₂/CH₃OH 97/3 (v/v)を用いて、シリカゲル(300g)のカラムクロマトグラフィーにかけ、6.0gのアミンを得た。

【0184】M. p. = 85°C

C) 化合物159

0.62mlのトリエチルアミン、次いで0.23gのシクロヘキサン酸塩化物を含む5mlのCH₂Cl₂溶液を、順次0.46gの上記アミンを含む10ml CH₂Cl₂溶液に加えた。15時間室温で攪拌した後、反応混合物を真空下に濃縮した。残渣を30mlの水に取

96

り、酢酸エチルで抽出した。有機層を5%Na₂CO₃、水、次いで飽和NaCl水溶液で順次洗浄し、MgSO₄で乾燥して、次に溶媒をエバポレートして除いた。粗生成物を、溶出液としてトルエン/AcOEt 70/30 (v/v)を用いてシリカゲル(25g)のカラムにかけた。純粋な生成物の画分を真空下に濃縮し、残渣をイソプロピルエーテルから再結晶し、0.38gのアミドを得た。

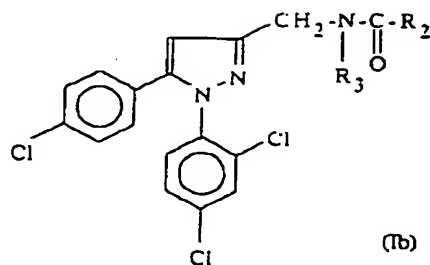
【0185】M. p. = 124°C

以下の表XIV及びXVIに記載されたアミドを上記の例159の手順で調製した。

【0186】

【表28】

表XIV

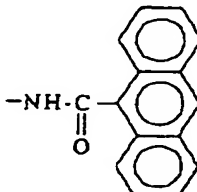
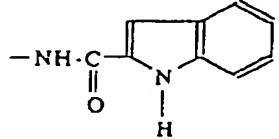
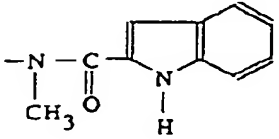
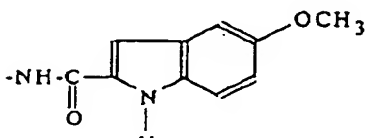


例 No.	$\begin{array}{c} \text{-N-C-R}_2 \\ \quad \\ \text{R}_3 \quad \text{O} \end{array}$	F; °C
160	$\begin{array}{c} \text{-NH-C-} \\ \quad \text{O} \end{array} \text{Cyclohexyl}$	178
161	$\begin{array}{c} \text{-NH-C-} \\ \quad \text{O} \end{array} \text{Cycloheptyl}$	148
162	$\begin{array}{c} \text{-NH-C-} \\ \quad \text{O} \end{array} \text{Bicyclo[2.2.1]heptyl}$	148
163	$\begin{array}{c} \text{-N-CH}_3 \quad \text{-C-} \\ \quad \quad \text{O} \end{array} \text{Cyclohexyl}$	123
164	$\begin{array}{c} \text{-NH-C-} \\ \quad \text{O} \end{array} \text{4-Cl-Phenyl}$	142

【0187】

【表29】

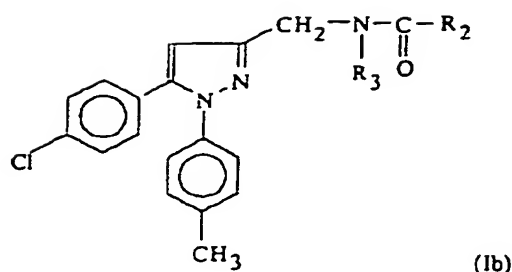
表XIV (続き)

例 No.	$ \begin{array}{c} -N-C-R_2 \\ \quad \\ R_3 \quad O \end{array} $	F; °C
165	 <chem>*C(=O)Nc1c[nH]c2ccccc12</chem>	175
166	 <chem>*C(=O)Nc1c[nH]c2ccccc12</chem>	225
167	 <chem>*C(=O)Nc1c[nH]c2ccccc12</chem>	155
168	 <chem>*C(=O)Nc1c[nH]c2cc(OC)ccc12</chem>	228

【0188】

【表30】

表XV



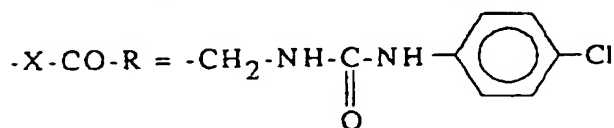
例 No.	$\begin{array}{c} \text{-N-C-R}_2 \\ \\ \text{R}_3 \end{array}$	F; °C
169	-NH-C(=O)-	103
170	-NH-C(=O)-	166
171	$\text{-N(CH}_3\text{)-C(=O)-}$	165

例172

N-[1-(2,4-ジクロロフェニル)-5-(4-クロロフェニル)-1H-ピラゾール-3-イルメチル]-N'-(4-クロロフェニル)尿素

【0189】

【化61】

(I): $g_4 = \text{Cl}$; $w_2, w_4 = \text{Cl}$; $R_4 = \text{H}$;

A) 1-(2,4-ジクロロフェニル)-5-(4-クロロフェニル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

このアミドは、例1D)で述べた酸塩化物をアンモニアの飽和エタノール溶液と反応することによって、例159A)と同様の方法で得られる。

【0190】M. p. = 178°C

B) [1-(2,4-ジクロロフェニル)-5-(4-クロロフェニル)-1H-ピラゾール-3-イル]メチル

ルアミン

このアミンは、上で得られたアミドをTHF中のBH₃で還元することによって、例159B)と同様の方法で得ることができる。

C) 化合物172

0.20gの4-クロロフェニルイソシアネートを、0.45gの上記のアミンを含む10mlのトルエン溶液に加えた。反応混合物を室温で16時間攪拌した。溶媒をエバポレートして除き、残渣を20mlの酢酸エチルに取り、水で洗浄し、次いでMgSO₄で乾燥し、溶媒をエバポレートして除いた。残渣を、溶出液としてトルエン/AcOEt 60/40 (v/v)を用いてシリカゲル(20g)のクロマトグラフィーで精製した。純粋な生成物の画分を濃縮し、残渣を得た。このものを、イソプロパノール/イソプロピルエーテル混合物から再結晶し、0.18gの所望の尿素を得た。

【0191】M. p. = 172°C

以下の表XVIに記載した尿素を、上記の例172の手順で調製した。

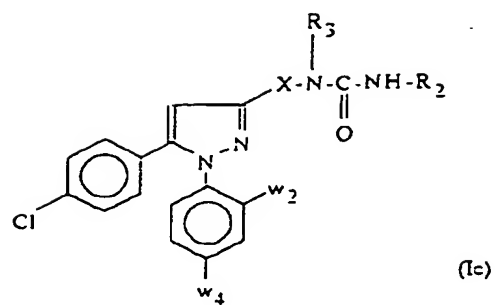
【0192】

【表31】

101

102

表XVI



例 No.	$\begin{array}{c} R_3 \\ \\ -X-N-C-NH-R_2 \\ \\ O \end{array}$	w ₂	w ₄	F; °C
173	$-CH_2-NH-C(=O)-NH-$	Cl	Cl	122
174	$-CH_2-NH-C(=O)-NH-$	Cl	Cl	88

【0193】

【表32】

表XVI (続き)

例 No.	$\begin{array}{c} R_3 \\ \\ -X-N-C-NH-R_2 \\ \\ O \end{array}$	w ₂	w ₄	F; °C
175	$-CH_2-NH-C-NH-\text{C}_6\text{H}_4-CH_3$ $ $ O	Cl	Cl	120
176	$-CH_2-N-C-NH-\text{C}_6\text{H}_4-Cl$ $ \quad $ $CH_3 \quad O$	Cl	Cl	157
177	$-CH_2-NH-C-NH-\text{C}_6\text{H}_3(Cl)_2$ $ $ O	Cl	Cl	157
178	$-CH_2-NH-C-NH-\text{C}_6\text{H}_4-OCH_3$ $ $ O	Cl	Cl	138
179	$-CH_2-NH-C-NH-\text{C}_6\text{H}_4-Cl$ $ $ O	H	CH ₃	183
180	$-CH_2-N-C-NH-\text{C}_6\text{H}_4-Cl$ $ \quad $ $CH_3 \quad O$	H	CH ₃	148

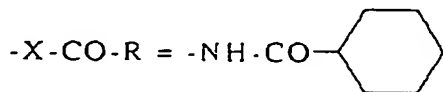
例 181

N-[1-(2,4-ジクロロフェニル)-5-(4-クロロフェニル)-1H-ピラゾール-3-イル] シクロヘキシルカルボキサミド

[0194]

[化62]

(I): g₄ = Cl; w₂, w₄ = Cl; R₄ = H;



A) N-(tert-ブトキシカルボニル)-[1-(2,4-ジクロロフェニル)-5-(4-クロロフェニル)-1H-ピラゾール-3-イル] アミン

3.25gの、例1C)に従って得られた1-(2,4-ジクロロフェニル)-5-(4-クロロフェニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸、次いで1.32mlのトリエチルアミンを、2.05mlのジフェニルホスホリルアジドを含む40mlの無水t-ブタノール溶液に加え、反応混合物を窒素下で12時間還流した。冷

却後、該混合物を飽和NaHCO₃水溶液で処理し、酢酸エチルで抽出した。水、次いで飽和NaCl水溶液で洗浄した後、MgSO₄で乾燥し、溶媒をエバポレートした。粗生成物を、溶出液としてCH₃OH/CH₂Cl₂ 1/99 (v/v)を用いて70-230メッシュのシリカゲルのクロマトグラフィーにより精製し、

1.09gの所望の生成物を得た。

B) 1-(2,4-ジクロロフェニル)-5-(4-クロロフェニル)-1H-ピラゾール-3-イルアンモニウム ハイドロクロリド

1.09gの上記生成物を、HClを飽和させた20mlのEtOH溶液に溶解し、50%に希釈して、反応混合物を2時間還流した。次に溶媒をエバポレートして除き、残渣を還流下に酢酸エチル中で粉末にした。次にこれを濾別し、真空下に乾燥して、0.55gの塩酸塩を得た。

C) 化合物181

0.11mlのシクロヘキサンカルボン酸塩化物を含む2mlのCH₂Cl₂溶液を、先の例で得られた塩酸塩0.20g及び0.19mlのトリエチルアミンを含む

105

5 ml の CH_2Cl_2 溶液に滴下した。室温で 24 時間攪拌した後、混合物を 5% HCl 水溶液、水、5% Na_2CO_3 水溶液、次いで飽和 NaCl 水溶液で順次洗浄し、 MgSO_4 で乾燥し、溶媒をエバポレートして除いた。粗生成物を $i\text{Pr}_2\text{O}$ から結晶化し、0.12 g の所望のアミドを得た。

【0195】M. p. = 213°C

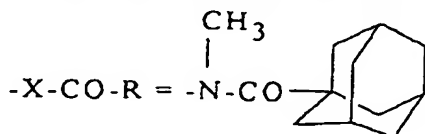
例 182

N-メチル-N-[1-(2,4-ジクロロフェニル)-5-(4-クロロフェニル)-1H-ピラゾール-3-イル] アダマンチル-1-カルボキサミド 10

【0196】

【化 63】

(I): $w_2 = w_4 = \text{Cl}$; $g_4 = \text{Cl}$; $R_4 = \text{H}$:



A) N-[1-(2,4-ジクロロフェニル)-5-(4-クロロフェニル)-1H-ピラゾール-3-イル] ホルムアミド

0.50 g の、先の例で得られた 1-(2,4-ジクロロフェニル)-5-(4-クロロフェニル)-1H-ピラゾール-3-イルアミンを、氷浴で冷却した 4 ml の蟻酸及び 0.5 ml の無水酢酸の混合物に少量ずつ加えた。30 分攪拌した後、溶媒を真空下にエバポレートして除き、残渣をイソプロピルエーテルに取った。得られ

106

た白色の固体を濾過し、イソプロピルエーテルで洗浄し、真空下に乾燥させて、0.49 g の所望のホルムアミドを得た。

【0197】M. p. = 181°C

B) N-メチル-N-[1-(2,4-ジクロロフェニル)-5-(4-クロロフェニル)-1H-ピラゾール-3-イル] アミン

1.15 g の、先の例で得られたホルムアミドを含む 10 ml の無水 THF 溶液を、 LiAlH_4 0.24 g の 40 ml 無水 THF 懸濁液に室温で滴下した。次に、混合物を 20 分還流し、0°C に冷却した。混合物を 0.24 ml の水、0.24 ml の 15% NaOH 、次いで 0.72 ml の水で加水分解した。20 分室温で攪拌した後、混合物を濾過し、濾紙上の物質を THF で洗浄し、濾液を乾燥するまでエバポレートした。残渣をイソプロピルエーテルに取り、濾過し、真空下に乾燥して、1.02 g の所望のアミンを得た。

【0198】M. p. = 157°C

C) 化合物 182

20 例 181C) の手順に従って、上で得られたアミンをアダマンタン-1-カルボン酸クロリドと反応し、所望のアミドを得た。このものは、溶出液として $\text{AcOEt}/\text{トルエン}$ 7:93 を用いて、シリカカラムでクロマトグラフィーによって精製した。

【0199】M. p. = 65°C

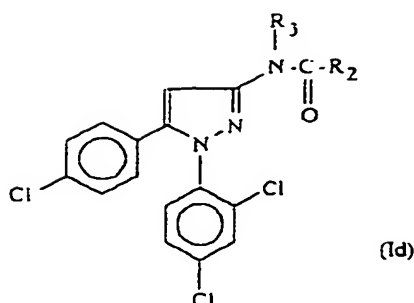
【0200】

【表 33】

107

108

表XVII



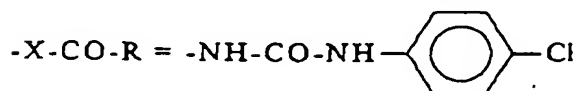
例 No.	R ₃	R ₂	F; °C
183	H		284
184	H		291
185	H		164
186	CH ₃		127

例 187

N-メチル- [1-(2, 4-ジクロロフェニル)-5-(4-クロロフェニル)-1H-ピラゾール-3-イル]-N'-(4-クロロフェニル) 尿素

【0201】

【化64】

(I): w₂ = w₄ = Cl; g₄ = Cl; R₄ = H;

例 181B) で得られた塩酸塩を中和することによって得られる 0.40 g の 1-(2, 4-ジクロロフェニル)-5-(4-クロロフェニル)-1H-ピラゾール-3-イルアミンを含む 15 ml のトルエン懸濁液に、225 mg の 4-クロロフェニルイソシアネートを加えた。混合物を 40°C で 1 時間加熱し、次いで室温で 16 時間反応した。得られえた沈殿を濾別し、トルエンで洗浄し、真空下で乾燥して、0.46 g の所望の尿素を得た。

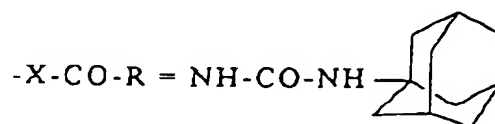
【0202】M. p. = 215°C

30 例 188

N-[1-(2, 4-ジクロロフェニル)-5-(4-クロロフェニル)-1H-ピラゾール-3-イル]-N'-(1-アダマンチル) 尿素

【0203】

【化65】

(I): w₂ = w₄ = Cl; g₄ = Cl; R₄ = H;

A) 2.54 g のナトリウムアジドの 10 ml 水溶液を、0°C に冷却した例 1D) に従って得られた 10.0 g の酸クロリドを含む 320 ml のアセトン溶液に加えた。0°C で 1 時間攪拌した後、得られた沈殿を濾別し、アセトンで洗浄し、真空下に乾燥して、9.86 g の所望のアシルアジドを得た。

B) N-[1-(2, 4-ジクロロフェニル)-5-(4-クロロフェニル)-1H-ピラゾール-3-イル]-N'-(1-アダマンチル) 尿素

50

109

先の例で得られた 1.00 g のアシルアジドを含む 5 ml のトルエン溶液を 30 分還流した。これを室温に戻した後、生じたイソシアネートの溶液を 0.39 g のアダマンタン-1-アミンで処理し、混合物を 1 時間半攪拌した。得られた沈殿を濾別し、トルエン、次いでイソプロピルエーテルで洗浄し、続いてアセトン/メタノール

110

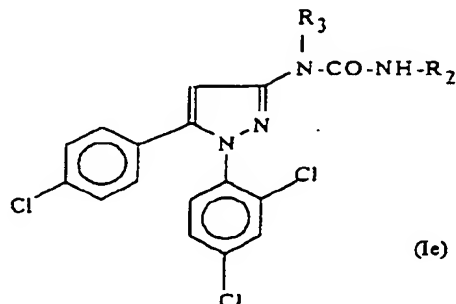
混合物中で粉末化することによって精製した。真空下に乾燥した後、0.48 g の所望の尿素を得た。

【0204】M. p. = 244°C

【0205】

【表34】

表VIII



例 No.	R ₃	R ₂	F; °C
189	H		227
190	CH ₃		144

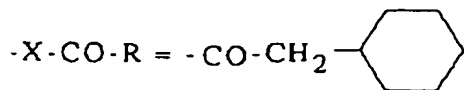
例 191

1-シクロヘキシルメチル [1-(2,4-ジクロロフェニル)-5-(4-クロロフェニル)-1H-ピラゾール-3-イル] ケトン

【0206】

【化66】

(I): g₄ = Cl; w₂, w₄ = Cl; R₄ = H;



0.625MのMnLi₂Cl₄のTHF溶液2.5ml (Tetrahedron, 1989, 45, 4163)を0°Cに冷却し、臭化メチルシクロヘキシルマグネシウムの0.50M THF溶液を滴下し、次いで反応混合物を0°Cで2時間攪拌した。次に、これを-10°Cに冷却し、例1D)に従って調製された0.50gの酸塩化物を含む8mlのTHF溶液を滴下した。混合物を室温で5時間攪拌し、次いで飽和NH₄Cl水溶液で加水分解し、エーテルで抽出した。抽出物を水、次いで飽和NaCl水溶液で洗浄

した。MgSO₄で乾燥し、溶媒をエバポレートした後、粗生成物を、溶出液としてAcOEt/ヘキサン5/95(v/v)を用い、230~400メッシュのシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、0.09gの所望のケトンを得た。

【0207】M. p. = 118°C

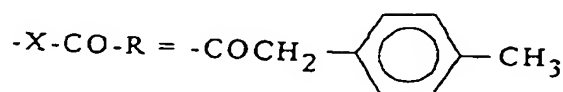
例 192

1-[1-(2,4-ジクロロフェニル)-5-(4-クロロフェニル)-1H-ピラゾール-3-イル]-2-(4-メチルフェニル)エタン-1-オン

【0208】

【化67】

(I): g₄ = Cl; w₂, w₄ = Cl; R₄ = H;



A) 1-(2,4-ジクロロフェニル)-3-シアノ-5-(4-クロロフェニル)-ピラゾール

50 例 172A)に従って得られる1-(2,4-ジクロロ

111

フェニル) - 5 - (4-クロロフェニル) - 1H-ピラゾール-3-カルボキサミドを0.70g、及び0.74mlのメシルクロリドを含む6mlのピリジン溶液を50℃で8時間加熱した。溶媒を真空下にエバポレートして除き、残渣を20mlのCH₂Cl₂に溶解した。生じた溶液を5% HCl水溶液、水、次いで飽和NaCl水溶液で順次洗浄し、MgSO₄で乾燥して、次に溶媒をエバポレートして除いた。残渣をイソプロピルエーテルから結晶化し、0.66gの所望のニトリルを得た。

【0209】M. p. = 123℃

B) 化合物192

塩化4-メチルベンジルマグネシウムの1.0Mエーテ

表XIX

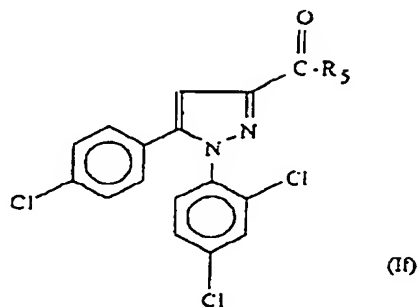
112



ル溶液6.3mlを、0.73gの上記ニトリルを含む20mlのエチルエーテル溶液に滴下した。室温で2時間反応した後、混合物を50mlの5%塩酸で加水分解し、生じた二層の混合物を30分攪拌した。生成したピンク色の沈殿を濾別し、水及びエチルエーテルで洗浄し、次いで100mlのCH₂Cl₂に溶解した。溶液を約10gの湿ったシリカの存在下で30分攪拌した。次にシリカを濾別し、濾液をエバポレートした。残渣をCH₂Cl₂/iPr₂O混合物から結晶化し、0.37gの所望のケトンを得た。

【0210】M. p. = 175℃

【0211】

【表35】



例 No.	R ₅	F; °C
193	-CH ₂ -CH ₂ - 	129
194	-CH ₂ - 	152

フロントページの続き

(51) Int. Cl. 5

A61K 31/415

識別記号

AAN

AAR

ABC

ABL

ACF

ACP

AED

庁内整理番号

9360-4C

F I

技術表示箇所

C07D 231/14

231/40
 401/12 2 1 1 8829-4C
 2 3 1 8829-4C
 403/12 2 0 7 8829-4C
 2 0 9 8829-4C
 405/12 2 3 1 8829-4C
 453/02

(72) 発明者 ピエール・カスラ
 フランス国、34000 モンペリエ、リュ・
 カール・ボン・リネ ニュメロ10 10

(72) 発明者 クリスティアン・コンギ
 フランス国、34980 サン・ジェリ・デ
 ユ・フェス、アレ・ドウ・ラ・マルキーズ
 58

(72) 発明者 セルジュ・マルチネ
 フランス国、34000 モンペリエ、アブニ
 ユ・ダサース 17

(72) 発明者 ミュリエール・リナルディ
 フランス国、34680 サン・ジョルジュ・
 ドルク、リュ・デ・フォンタルディエ 2